

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ

„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“ – ВАРНА

КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ

УНС ПО БЕЛОДРОБНИ БОЛЕСТИ И КЛИНИЧНА АЛЕРГОЛОГИЯ

Д-Р ВЕЛИН КОЛЕВ СТРАТЕВ

**ПРОМЯНА НА НЯКОИ АНТИОКСИДАНТНИ ЕНЗИМИ,
ВЪЗПАЛИТЕЛНИ И МЕТАБОЛИТНИ МАРКЕРИ ПРИ
ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНА ОБСТРУКТИВНА
БЕЛОДРОБНА БОЛЕСТ (ХОББ)**

АВТОРЕФЕРАТ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ

НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН

„ДОКТОР“

Варна, 2014

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“ – ВАРНА
КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ
УНС ПО БЕЛОДРОБНИ БОЛЕСТИ И КЛИНИЧНА АЛЕРГОЛОГИЯ

Д-Р ВЕЛИН КОЛЕВ СТРАТЕВ

**ПРОМЯНА НА НЯКОИ АНТИОКСИДАНТНИ ЕНЗИМИ, ВЪЗПАЛИТЕЛНИ И
МЕТАБОЛИТНИ МАРКЕРИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНА
ОБСТРУКТИВНА БЕЛОДРОБНА БОЛЕСТ (ХОББ)**

АВТОРЕФЕРАТ

**НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ
НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН
„ДОКТОР“**

Научна специалност: Белодробни болести 03.01.17

Научен ръководител:

доц. д-р Маринка Пенева, дм

Рецензенти:

Проф. д-р Даниела Петрова, дмн

Доц. д-р Владимир Ходжев, дм

ВАРНА, 2014

Дисертационният труд съдържа 127 стандартни страници и е онагледен с с 19 таблици, 22 фигури и 3 приложения. Библиографията включва 289 литературни източника, от които 12 на кирилица и 277 на латиница. Клиничните изследвания са извършени в Клиника по вътрешни болести към ВМА-МБАЛ-Варна и Клиника по пневмология и фтизиатрия към МБАЛ „Св. Марина”-Варна. Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита от Катедрата по Вътрешни болести на Медицински Университет-Варна.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на.....2014 г. от.....часа в зала Вл. Иванов на УМБАЛ „Св. Марина” гр. Варна на открито заседание на Научното жури. Материалите по защитата са на разположение в библиотеката на МУ – Варна.

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения.....	5
Въведение.....	6
Цел и задачи.....	7
Материал и методи.....	8
Резултати.....	12
Обща характеристика на участниците.....	12
Корелационни и линейни зависимости.....	21
Придружаващи заболявания. Метаболитен синдром и затлъстяване.....	26
Обсъждане.....	38
Тютюнопушене, възпаление и оксидативен стрес при пациенти с ХОББ и влиянието им върху белодробната функция.....	38
ХОББ и коморбидност. Метаболитен синдром (МС) и затлъстяване.....	43
Изводи.....	49
Приноси.....	50
Заключение.....	51
Публикации в периодични издания и участия в научни конгреси резултат от научната работа.....	52

ИЗПОЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АН – артериално налягане

ВК – витален капацитет

ГПх – глутатион пероксидаза

ДАН – диастолично артериално налягане

ЗД – захарен диабет

ИТМ – индекс на телесна маса

МС – метаболитен синдром

ОТ – обиколка на талията

ПКК – пълна кръвна картина

РСТК – реактивни субстанции на барбитуровата киселина

САН – систолно артериално налягане

СОД – супероксид дисмутаза

ФВК – форсиран витален капацитет

ФЕО₁ – форсиран експираторен обем за 1 секунда

ХБ – хипертонична болест

ХОББ – Хронична обструктивна белодробна болест

CRP – С реактивен протеин

GOLD – глобална инициатива за превенция и лечение на ХОББ

HDL – холестерол с висока плътност

IDF – международна асоциация по диабет

LDL – холестерол с ниска плътност

TNF- α – тумор некротизиращ фактор алфа

ВЪВЕДЕНИЕ

ХОББ е заболяване с нарастващо социално икономическо значение и смъртност, като през последното десетилетие неговата патогенеза и асоциацията му с множество коморбидни състояния и системни прояви са обект на задълбочени проучвания. В патогенезата на болестта се открояват три основни патогенетични механизма – дисбаланс протеази/антипротеази, хронично системно възпаление и оксидативен стрес, дефиниран като повишен внос на оксиданти и/или намаление на антиоксидантите.

Основните антиоксидантни ензими в човешкия организъм са супероксид-дисмутазата и глутатион-пероксидазата, като промяната на техните активности при пациенти с ХОББ е обект на засилен интерес през последните години. Различни проучвания показват, че понижението на техните нива се свързва с влошен антиоксидантен статус и по-тежко протичане на болестта. До момента има малко данни относно промяната на нивата на антиоксидантните ензими при пациенти с ХОББ в екзацербация и такива със стабилна ХОББ, както и за динамиката им след лечение на екзацербацията. Асоциацията на антиоксидантните ензими с бронхиалната обструкция и ролята им в патогенезата на болестта е също недостатъчно проучена.

От друга страна при ХОББ се наблюдават множество системни ефекти и повишената честота на коморбидни състояния, които допринасят за тежестта на заболяването. Ролята на метаболитните нарушения и общото и абдоминално затлъстяване като фактори, повлияващи патогенетичните механизми при ХОББ са обект на интензивни проучвания през последните години. Доказана е по-високата честота на метаболитен синдром и персистиращо хронично възпаление при пациенти с ХОББ, както и асоциацията на компонентите на синдрома с бронхиалната обструкция и тежестта на заболяването. В последните години се търсят начини за обединяване на хетерогенната популация на пациенти с ХОББ според различни критерии в групи със сходни характеристики. Все още липсват достатъчно проучвания, изследващи нивата на оксидативен стрес и възпаление при групата на пациенти с ХОББ и метаболитни нарушения в сравнение с пациенти без метаболитни нарушения и бронхиална обструкция

ЦЕЛ

Да се изследва промяната на еритроцитните активности на антиоксидантните ензими СОД и ГПХ по време на ХОББ в екзацербация, след стандартно лечение и при пациенти със стабилна ХОББ в сравнение със здрави пушачи, както и асоциацията им с тежестта на болестта. Да се проучи взаимовръзката между хроничното възпаление, измерено чрез CRP и тежестта на ХОББ, както и ролята на метаболитния синдром и абдоминалното затлъстяване в този процес и асоциацията им с антиоксидантните ензимни системи.

ЗАДАЧИ

1. Да се изследват нивата на СОД и ГПх при пациенти с ХОББ спрямо здрави контроли.
2. Да се сравнят нивата на СОД и ГПх при пациенти с ХОББ в екзацербация, стабилна ХОББ и здрави контроли.
3. Да се установят промените на антиоксидантните ензими след седем дневно лечение на екзацербацията на ХОББ по определен протокол.
4. Да се изследва наличието на зависимост между нивата на антиоксидантните ензими и тежестта на бронхиална обструкция, измерена чрез FEV_1 %.
5. Да се изследват нивата на CRP при горепосочените групи пациенти и да се установи дали е налице взаимовръзка със спирометричните показатели, тютюнопушенето и антиоксидантните ензими.
6. Да се установят взаимовръзките между тютюнопушенето (пакетогодини и брой изпушени дневно цигари), спирометричните показатели и антиоксидантните ензими.
7. Да се установи честотата на метаболитен синдром и затлъстяване при пациентите с ХОББ и контроли без респираторни заболявания, както и асоциацията на антропометричните показатели с тежестта на бронхиална обструкция и тютюнопушенето.
8. Да се изследват нивата на антиоксидантните ензими и CRP при пациенти с ХОББ и здрави контроли, презентиращи МС спрямо тези, които не извяват синдрома.
9. Да се установят зависимостите между нивата на СОД, ГПХ и CRP и антропометричните показатели (ИТМ и ОТ), както и с компонентите на МС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

I. Подбор на участниците

Проведе се транзверзално проучване тип случай-контрола в периода март 2008 г. – април 2013 г. сред 286 участници (183 пациенти с ХОББ и 103 контроли без респираторни заболявания) в базата на ВМА-МБАЛ Варна и УМБАЛ „Св. Марина” след одобрение от локалната комисия по етика при ВМА-МБАЛ Варна. Всички участници попълниха информирано съгласие преди започване на проучването.

Пациентите с бяха разделени в 3 групи – пациенти с ХОББ в екзацербация, пациенти със стабилна ХОББ, а участниците без респираторни заболявания послужиха за контролна група:

- **Група I** Пациенти с ХОББ в екзацербация (95 пациенти). Пациенти с доказана ХОББ, приети за лечение в пулмологично отделение на Клиниката по вътрешни болести към ВМА МБАЛ Варна и клиника по Пневмология и фтизиатрия към УМБАЛ „Св. Марина”. Наличието на екзацербация се определи по критериите на GOLD (89). Включващи критерии за групата:

- Пациенти на възраст между 45 и 79 години.
- Наличие на клинични данни за ХОББ, определени по критериите на GOLD и чрез спирометрия постбронходилататорно по стандартите на ERS/ATS.
- Наличие на екзацербация, определена по критериите на GOLD
- Липса на тежки придружаващи заболявания като ЗД II тип, тежка сърдечна, бъбречна или чернодробна недостатъчност, неоплазма и хирургична интервенция през предходния месец.

- **Група II** Пациенти със стабилна ХОББ (88 пациенти): Изследванията се проведеха на територията на ВМА-МБАЛ Варна и УМБАЛ „Св. Марина” като пациентите бяха поканени за участие в проучването по телефона. Включващи критерии за групата:

- Пациенти на възраст между 45 и 79 години.

- Наличие на ХОББ в определен спирометричен стадий определен по критериите на GOLD
- Липса на тежки придружаващи заболявания като ЗД II тип, тежка сърдечна, бъбречна или чернодробна недостатъчност, неоплазма и хирургична интервенция през предходния месец.

- **Група III** Контролна група (103 участници). Изследванията на тази група се проведеха във ВМА-МБАЛ Варна като участниците бяха поканени за провеждане на изследване по време на рутинни профилактични прегледи сред работници от град Варна. Критерии за включването в тази група бяха:

- Участници на възраст между 35 и 65 години – пушачи с различна давност на тютюнопушенето и непушачи.
- Липса на промени в дихателната функция, определена чрез спирометрия.
- Липса на придружаващи респираторни заболявания.
- Липса на тежки придружаващи заболявания като ЗД II тип, тежка сърдечна, бъбречна или чернодробна недостатъчност, неоплазма и хирургична интервенция през предходния месец.

В зависимост от наличието на метаболитен синдром всички участници в проучването бяха разпределени в две групи – презентиращи МС и такива без МС. Наличието на МС се определи по критериите на международната федерация по диабет (248).

В зависимост от стойностите на индекса на телесна маса (ИТМ) участниците бяха разпределение в 3 групи: с нормално тегло (ИТМ<25), с наднормено тегло (ИТМ 25-30) и група със затлъстяване (ИТМ>30).

II. МЕТОДИ

1. Анкетен метод.

Всички участници в проучването бяха анкетирани относно възраст и местоживееене; фамилна обремененост със социално-значими заболявания; наличие на заболяване ХОББ, неговата давност и приемани медикаменти; ридружаващи заболявания и приемани медикаменти; тютюнопушене – за активни пушачи се определят тези, пушещи 1 или повече цигари на ден. При тях се определиха пакетогодините, изчислени по формулата: (брой цигари x годините тютюнопушене)/20. При бившите пушачи също бяха определени пакетогодините. Като показател за тежестта на тютюнопушене се използва броя цигари, изпушени за едно денонощие.

2. Антропометрия

Теглото се определи с точност до 0,1 kg посредством калибрирана дигитална теглилка. Ръстът се измери с точност до 1 mm с помощта на преносим ръстомер при изправен стоеж на пациента и глава, позиционирана при хоризонтална Франкфуртска равнина. Обиколката на талията се измери с точност до 1 mm с неразтеглив метър, разположен на хоризонталната линия, разделяща дясната средна аксиларна линия между долния ръб на X-то ребро и крилото на илиачната кост.

ИТМ се изчисли по стандартната формула за всеки участник, както и средните стойности по пол и възраст: $ИТМ = \text{Тегло (kg)} / \text{ръст}^2 (\text{m}^2)$

3. Клиничен преглед.

Проведе се пълен клиничен преглед, като особено внимание се обърна на наличието на клинични данни за екзацербация на ХОББ и наличие на придружаващи заболявания. АН се регистрира с помощта на живачен сфигмоманометър. Определи се по аускултаторния метод на Korotkoff, с измерване на дясната ръка на участниците, в седнало положение след 30 минути покой.

4. Спирометрия.

Проведена бе спирометрия за определяне на витален капацитет (ВК %), форсиран витален капацитет (ФВК %) и форсиран експираторен обем за 1 секунда (ФЕО₁ %), както и съотношението ФЕО₁/ФВК по стандартизирана методика съгласно

препоръките на ERS/ATS 30 мин след бронходилатация със 400 мкг Salbutamol, като изследването се проведе сутрин и пациентите не бяха приемали кратко действащи бронходилататори 6 часа и дълго действащи 12 часа преди изследването. Спирометрията се проведе с апарат JAEGER flowscreen spirometer, производител Erich Jaeger GmbH, Германия.

5. Кръвна картина и биохимични тестове.

Кръвните проби бяха събрани на гладно във вакутейнери с натриев цитрат. Изследва се пълна кръвна картина по автоматична методика. Серумът бе сепариран чрез центрофугиране на пробите до 1 час. Измерени бяха кръвна глюкоза (хексокиназен метод), триглицериди (GPO-PAP метод), общ холестерол (CHOD-PAP метод), HDL-холестерол (CHOD-PAP метод) и LDL-холестерол, изчислен по формулата на Friedewald, а именно $LDL \text{ холестерол} = \text{общ холестерол} - \text{триглицериди} / 2,2 - HDL \text{ холестерол}$. Чернодробните трансаминази АСАТ и АЛАТ бяха изследвани по стандартна IFCC методика при температура 37°C. CRP бе определен с имунотурбодиметричен метод с референтни стойности <5 mg/l.

6. Определяне на еритроцитните активности на СОД и ГПх.

Активностите на глутатион-пероксидазата и супероксид-дисмутазата бяха определени във EDTA вакутейнери с цялостна кръв по стандартна методика чрез неколkokратно промиване на еритроцитите (Fortress Diagnostics Limited). Стойностите на СОД и ГПх бяха преизчислени спрямо хемоглобина в единици на грам хемоглобин по формулите съответно за СОД $U/gHgb = COD \ U / (1/\text{стойността на Hgb g/l})$ и за ГПх $U/g \ Hgb = (GPx \ U \times 40) / \text{стойността на Hgb g/l}$. Референтните стойности са 1102 – 1601 U/g Hgb за СОД и 27,5 – 73,6 U/g Hgb за ГПх по данни на производителя на търговските китове.

7. Методи за медикостатистическа обработка на данните.

Данните бяха обработени с помощта на статистически пакет за персонален компютър SPSS for windows версия 19 (IBM SPSS statistics ltd). Всички стойности са представени като средна стойност \pm стандартно отклонение (SD) или медиана 25 – 75 персентил. При всички сравнения $p < 0,05$ се приема за статистически сигнификантно.

РЕЗУЛТАТИ

I. Обща характеристика на участниците.

1. Демографски характеристики

В проучването бяха обхванати 286 участници (229 мъже и 57 жени) на средна възраст $61,06 \pm 9,2$ години. От тях 183 бяха пациенти с ХОББ, а 103 индивиди без респираторни заболявания послужиха за контролна група. Пациентите с ХОББ бяха със средна продължителност на болестта $9,03 \pm 6,1$ г. и бяха разделени на такива с ХОББ в екзацербация (I група – 95 пациенти) и пациенти със стабилна ХОББ (II група – 88 пациенти). Демографските характеристики на трите групи са представени на следната таблица:

Табл. 1 Демографски характеристики на групите

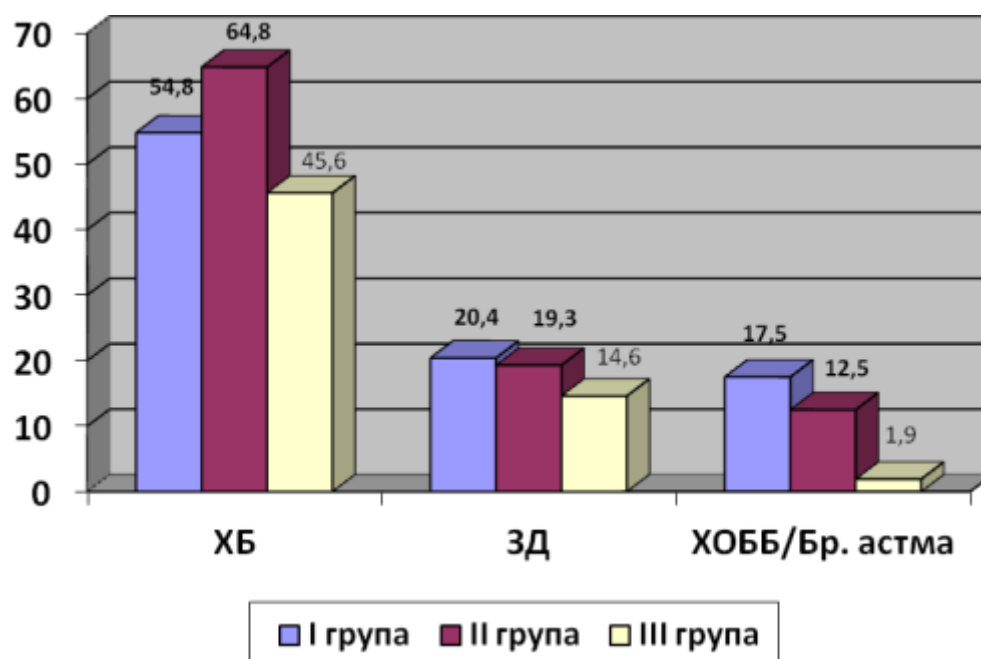
Показател	I група ХОББ в екзацербация	II група стабилна ХОББ	III група Контроли
Местоживееене (град/село)	74,2/25,8%	65,4/34,6%	70,5/29,5%
възраст	65,2 \pm 7,6	66,03 \pm 6,9	52,3 \pm 6,3
Пол (м/ж)	65(68,4%) 30(31,6%)	69(78,4%) 19(21,6%)	95(92,2%) 8(7,8%)

Данните са представени в брой (N), проценти и средна стойност \pm SD

2. Фамилна обремененост

При пациентите с ХОББ се намери фамилна обремененост с хипертонична болест (ХБ) при 59,7% от пациентите, захарен диабет (ЗД) – 19,9% и фамилна обремененост с ХОББ или бронхиална астма при 17,1%. Разпределението им по групи са представени на фигура 1:

Фиг.1 Фамилна обремененост по групи (%).



3. Коморбидност

При изследваните пациенти с ХОББ както и при контролната група се установи най-висок коморбидитет с хипертонична болест, следвана от други сърдечно съдови заболявания – ИБС и хронична сърдечна недостатъчност. Разпределението на коморбидностите е представено на табл. 2

Табл. 2 Коморбидност по групи (%).

Коморбидност	ХБ	ИБС/ХСН	Други
ХОББ	70,2%	23,6%	25,3%
Контроли	35%	2,9%	4,9%

4. Тютюнопушене и пакетогодини.

Сред пациентите с ХОББ пушачи бяха 144 (81,8%) участници, а непушачи 32 (17,2%) със среден брой пакетогодини $40,7 \pm 27,7$ и среден брой изпушени дневно

цигари $22,1 \pm 10,3$. Разпределението на тези показатели в трите групи участници е представено на табл. 3.

Табл. 3 Тютюнопушене по групи.

Показател	I група – ХОББ в екзацербация	II група – Стабилна ХОББ	III група Контроли
Настоящи пушачи	39 (41,9%)	35 (39,8%)	86 (83,5%)
Бивши пушачи	28 (30,1%)	46 (52,3%)	8 (7,8%)
Непушачи	26 (28%)	6 (6,8%)	9 (8,7%)
Пакетогодини	$39,3 \pm 27,7$	$41,9 \pm 27,8$	$31,5 \pm 24$
Брой цигари изпушени/д	$21,6 \pm 10,2$	$22,6 \pm 10,4$	$19,9 \pm 13,3$

Данните са представени като брой (N), проценти и средна стойност \pm SD.

Налице е сигнификантна разлика между пакетогодините и броя на изпушените дневно цигари между II и III група ($p < 0.05$).

5. Спирометрични характеристики на групите.

Спирометрията при групата пациенти със стабилна ХОББ бе проведена по стандарите на ERS/ATS постбронходилаторно, като в групата на пациентите с ХОББ в екзацербация се извърши преди започване на лечение и след едноседмична терапия с антибиотик, бронходилатор и кортикостероид. При двете групи пациенти с ХОББ отношението FEV_1/FVC беше под 70%. В контролната група спирометрията беше проведена без предварителна бронходилатация. Спирометричните характеристики на трите групи участници са представени на табл. 4.

Табл. 4. Спирометрични показатели.

Показател	I група – ХОББ в екзацербация преди и след лечение		II група – Стабилна ХОББ	III група Контроли	p-стойност между групите
ФВК (L)	1,82 ± 0,613	2,18±0,70	2,68 ± 0,815	4,56 ± 0,970	p<0,0001
ФВК (%)	54,6 ± 14,6	64,56±12,61	74,6 ± 18,1	106,3 ± 17,6	p<0,0001
ФЕО₁ (L)	1,1 ± 0,44	1,25±0,50	1,72 ± 0,63	3,8 ± 0,88	p<0,0001
ФЕО₁ (%)	44,2 ± 13,9	50,91±13,19	62,7 ± 19,6	111,2 ± 19,9	p<0,0001

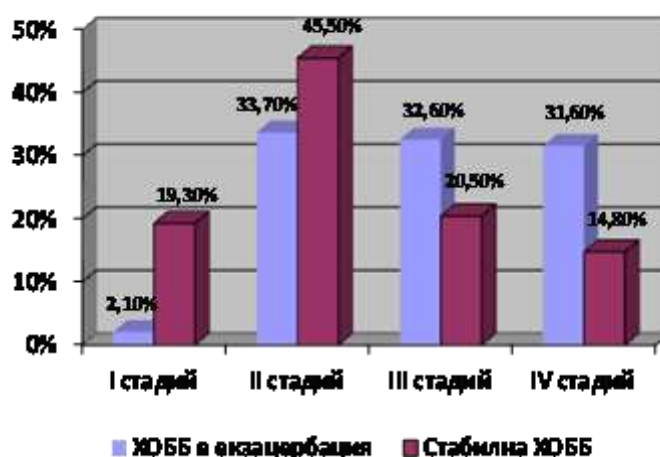
Данните са представени като средна стойност ± SD.

Налице е сигнификантна разлика между групите по отношение на спирометричните показатели, като стойностите след едноседмично лечение също показват сигнификантно повишение ($p<0,0001$).

6. Разпределение на пациентите по тежест на обструкцията.

Според спирометричната класификация на GOLD базирана на стойностите на ФЕО₁% от предвидената стойност, пациентите се разпределиха по тежест на обструкцията в I стадий – лека (ФЕО₁>80%), II ст. – умерена (ФЕО₁>50%), III ст. – тежка (30%<ФЕО₁<50%) и IV стадий – много тежка степен (ФЕО₁<30%) (фиг.2).

Фиг.2. Спирометрични характеристики на групите



Пациентите от групата на ХОББ в екзацербация са разпределени в спирометричните стадии на тежест по GOLD според стойностите им в момента на провеждане на спирометрията, като след пълно възстановяване от екзацербацията те могат да попаднат вече в друга група по тежест, поради нарастване на ФЕО₁.

7. Биохимични показатели и възпалителни маркери.

При пациентите с ХОББ стойностите на CRP и кръвна захар бяха сигнификантно по-високи спрямо контролите, докато останалите показатели са значимо по-ниски ($p < 0,05$). Разпределението на възпалителните маркери и биохимичните показатели в трите основни групи участници е представено на табл.5.

Табл.5 Биохимични показатели по групи.

Показател	I група – ХОББ в екзацербация	II група – стабилна ХОББ	III група контроли	р-стойност между групите
Левкоцити (g/l)	7,34 (6,2-10,1)	7,1 (5,9-8,5)	7,1 (5,7-8,2)	NS ^{*§} $p < 0,5^{\#}$
Кръвна захар (mmol/l)	5,5 (5,1-6,9)	5,85 (5,2-6,7)	5,3 (4,8-5,8)	NS [*] $p < 0,05^{\#§}$
Общ Холестерол (mmol/l)	5,02 ± 1,04	5,5 ± 1,06	6,2 ± 1,2	$p < 0,0001^{\#§}$
HDL – холестерол (mmol/l)	1,31 (1,09-1,61)	1,4 (1,2-1,7)	1,45 (1,3-1,7)	NS ^{*#§}
LDL – холестерол (mmol/l)	2,97 ± 0,86	3,3 ± 1,08	3,7 ± 1,08	NS [*] $p < 0,0001^{\#\$}$
Триглицериди (mmol/l)	1,24 (0,97-1,7)	1,34 (0,98-1,9)	1,65 (1,1-2,4)	NS [*] $p < 0,0001^{\#\$}$

CRP (mg/l)	19,9 ± 34,7	7,96 ± 14,1	5,4 ± 4,6	NS [§] p<0,0001 ^{*#}
-------------------	-------------	-------------	-----------	---

Данните са представени като средна стойност ± SD и медиана (25 – 75 персентил) при неправилно разпределените показатели.

*p-стойност след прилагане на One-way ANOVA с множествени сравнения по Bonferonni : * сравнение между I и II гр; # сравнение между I и III гр; § сравнение между II и III гр.

Вижда се, че нивата на CRP са по-високи при I и II група спрямо контролите, но не и между II и III група. При другите биохимични показатели също се наблюдават значими разлики между групите. След 7 дневно лечение на екзацербацията се наблюдава сигнификантно понижение на нивата на CRP спрямо изходните стойности (p<0,0001).

8. Антропометрични показатели и артериално налягане (АН).

Индекса на телесна маса (ИТМ) и обиколката на талията (ОТ) бяха сигнификантно по-високи при пациентите с ХОББ в сравнение със контролите (28,2 (24,7 – 32,6) срещу 26,4 (24,02 – 28,4) за ИТМ и 102,5 (91,7 – 111,2) см. срещу 95 (92 – 102) см. за ОТ). (p<0.0001). При стойностите на артериалното налягане не се намери сигнификантност.

Разпределението на тези показатели по групи е представено на табл.6

Табл.6 Антропометрични характеристики и стойности на АН по групи.

Показател	I група – ХОББ в екзацербация	II група – стабилна ХОББ	III група контроли	p-стойност между групите
Ръст (см)	168 (160-173)	167,5 (164-174)	172 (169-176)	p<0,05 ^{#§}
Тегло (кг)	75 (68-90)	80 (70-92,2)	78 (71-85)	NS
ИТМ (кг/м²)	28,06 (24,5-32,6)	28,3 (24,7-32,7)	26,4 (24-28,4)	p=0,030 [§]
ОТ (см)	104,7 ±18,3	102,6 ±7,6	97,7 ± 12,4	p=0,013 [#]
САН (mmHg)	130(120-146,3)	140 (120-140)	130 (120-140)	NS

ДАН (mmHg)	80 (70-90)	80 (70-90)	80 (80-90)	NS
------------	------------	------------	------------	----

Данните са представени като средна стойност \pm SD и медиана (25-75 перцентил).

*p-стойност след прилагане на One-way ANOVA с множествени сравнения по Bonferonni : * сравнение между I и II гр; # сравнение между I и III гр; § сравнение между II и III гр.

9. Антиоксидантни ензими – СОД и ГПх.

- Стойностите на антиоксидантните ензими СОД и ГПх бяха сигнификантно пониски при пациентите с ХОББ спрямо контролите: $1214,5 \pm 170,5$ U/gHb срещу $1259,5 \pm 137,1$ U/gHb за СОД ($p < 0,0001$) и $38,2 \pm 6,9$ U/gHb срещу $41,6 \pm 8,8$ U/gHb за ГПх ($p < 0,0001$).
- Стойностите на антиоксидантните ензими показаха сигнификантни промени при трите изследвани групи, като се наблюдава значима разлика между пациентите с ХОББ в екзацербация и тези със стабилна ХОББ, между групата с ХОББ в екзацербация и контролите, но не и между пациентите със стабилна ХОББ и контролната група (табл. 7).

Табл.7. Промяна на антиоксидантните ензими.

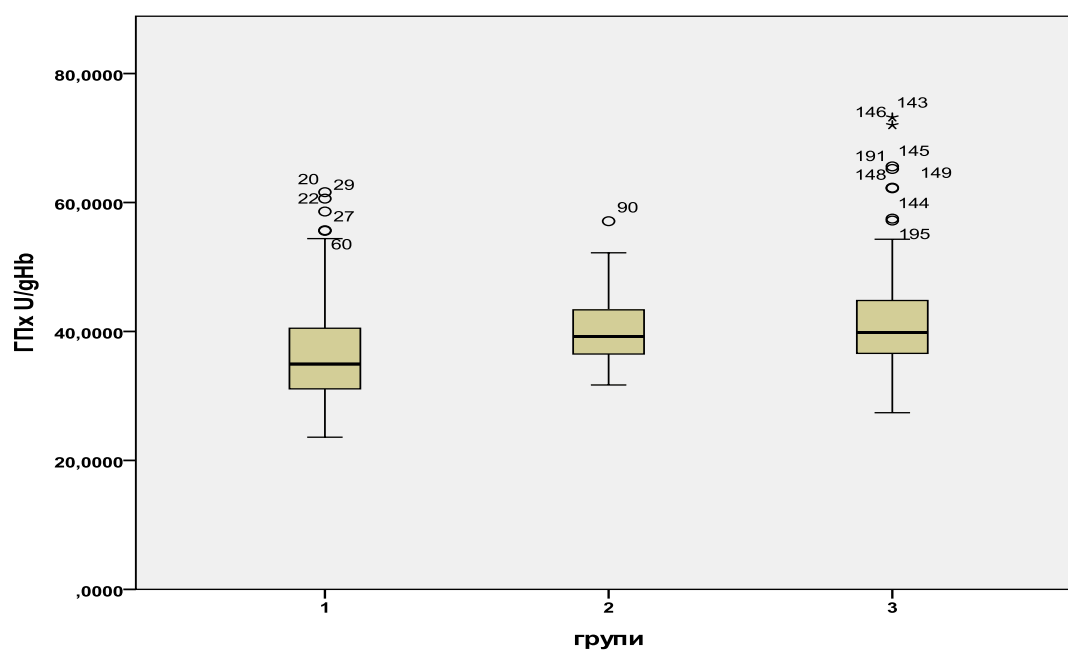
показател	I група – ХОББ в екзацербация	II група – стабилна ХОББ	III група контроли	p-стойност между групите
СОД (U/gHb)	$1163 \pm 163,85$	$1258,15 \pm 160,6$	$1259,5 \pm 137,1$	$p < 0,0001^{*#}$ NS [§]
ГПХ (U/gHb)	$36,4 \pm 7,85$	$40,2 \pm 4,9$	$41,6 \pm 8,8$	$p < 0,0001^{*#}$ NS [§]

Данните са представени като средна стойност \pm SD

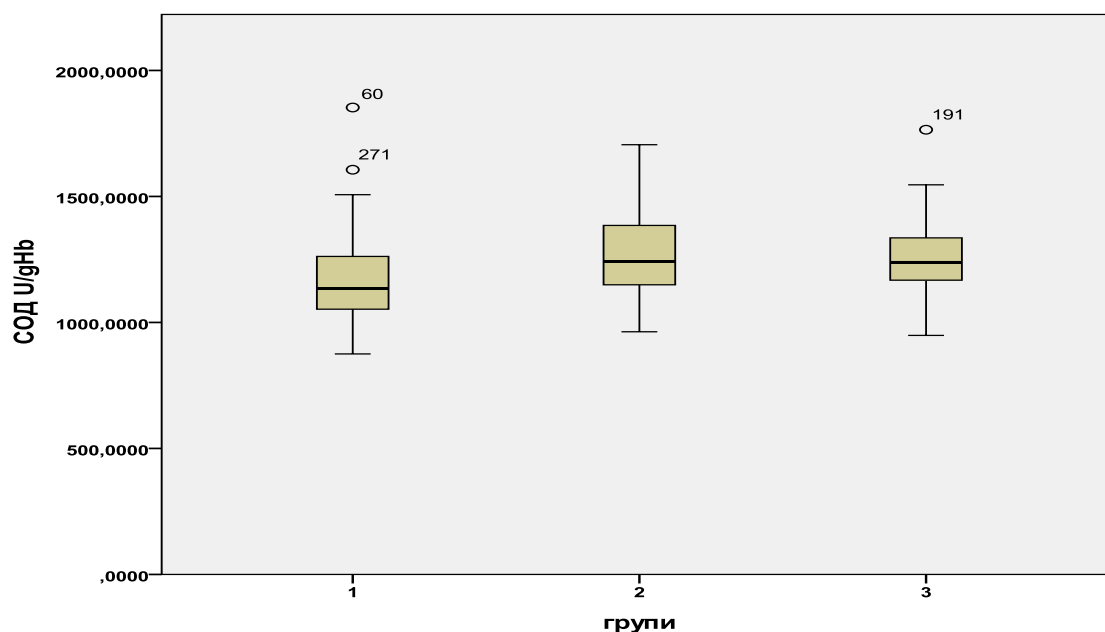
p-стойност след прилагане на One-way ANOVA с множествени сравнения по Bonferonni: * сравнение между I и II гр; # сравнение между I и III гр; § сравнение м/у II и III група.

- Налице е тренд на нарастване на антиоксидантните ензими от групата на ХОББ в екзацербация към контролната група ($p < 0,0001$) (фиг.3 и фиг. 4).

Фиг.3 Тренд на нарастване на ГПх между групите.

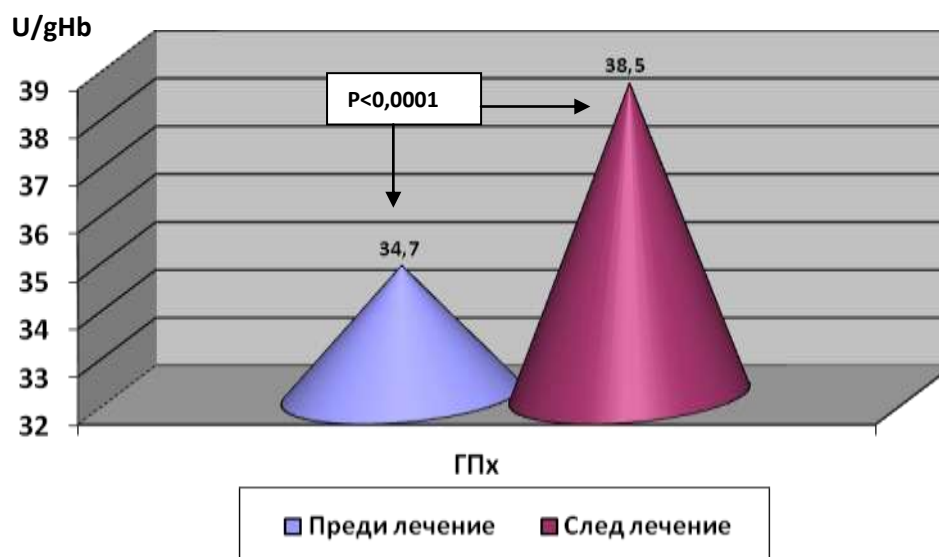
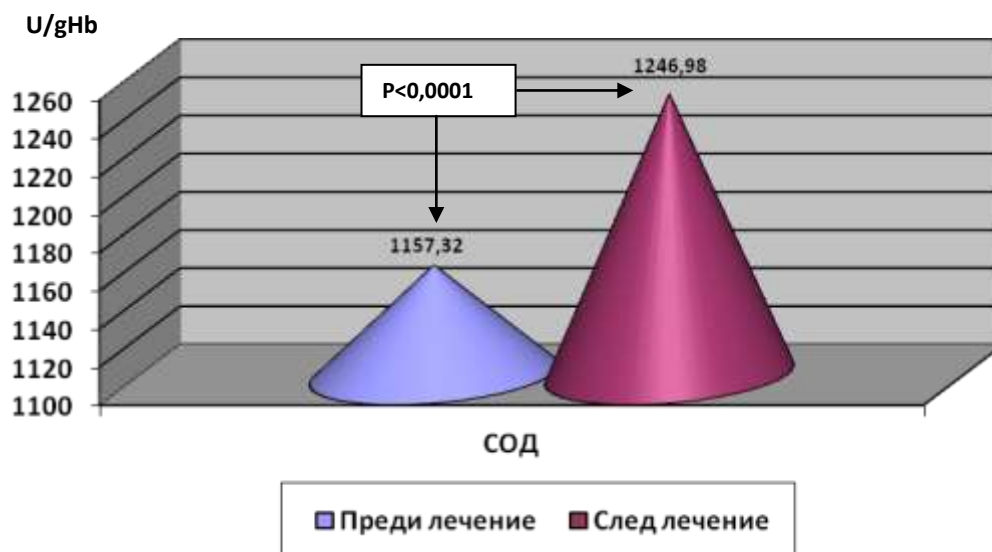


Фиг. 4 Тренд на нарастване на СОД между групите.



- При сранение на нивата на СОД и ГПх според спирометричния стадий по GOLD се установи, че нивата им са най-ниски при много тежка ХОББ (стадий IV) спрямо стадий I – лека ХОББ: $118,5 \pm 198$ с/у $1245,73 \pm 139,5$ U/gHb за СОД и $37,2 \pm 8,7$ срещу $38,5 \pm 4,3$ U/gHb за ГПх ($p < 0,05$).
- При пациентите с ХОББ в екзацербация се установи сигнификантно повишение на стойностите на антиоксидантните ензими след седем дневно лечение на екзацербацията по определен протокол (фиг.5).

Фиг.5. Промяна на СОД и ГПх след едноседмично лечение.



II. Корелационни и линейни зависимости.

1. Антиоксидантни ензими.

- Асоциация на антиоксидантните ензими със спирометричните показатели.

При прилагане на парциален корелационен анализ контролиран по пол и възраст се установи, че при целия изследван контингент СОД и ГПх имат сигнификантна положителна корелационна зависимост със спирометричните показатели - витален капацитет (ВК%), форсиран витален капацитет (ФВК%) и форсиран експираторен обем за 1 секунда (ФЕО₁%), които са представени на табл. 8.

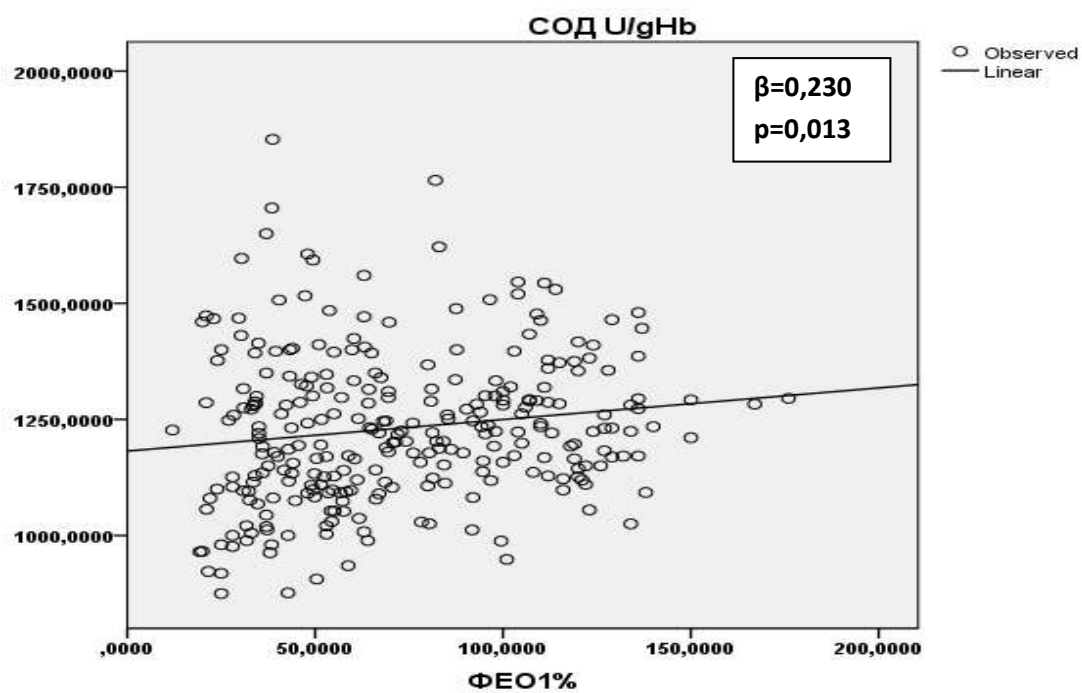
Табл.8 Корелационни зависимости между антиоксидантните ензими и спирометричните показатели.

Показател	ВК%		ФВК%		ФЕО ₁ %	
	г-стойност	р-стойност	г-стойност	р-стойност	г-стойност	р-стойност
СОД (U/gHb)	0,244	<0,0001	0,184	0,002	0,148	0,013
ГПх (U/gHb)	0,270	<0,0001	0,201	0,001	0,182	0,002

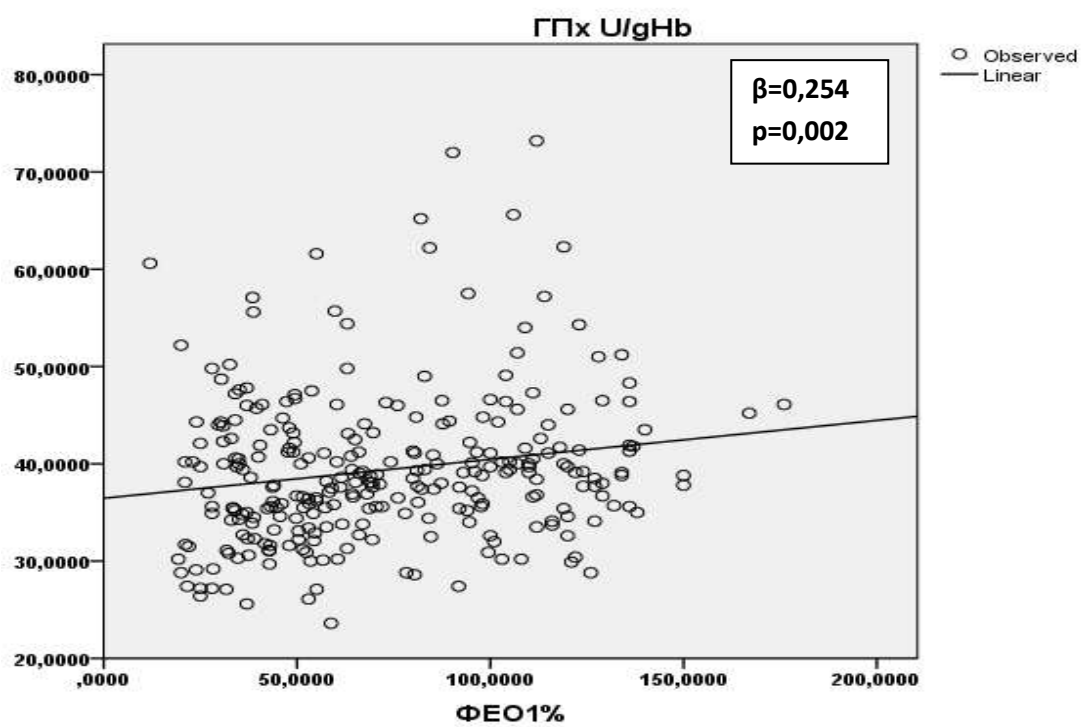
При селектиране само на пациентите с ХОББ се запазват корелационните отношения между антиоксидантните ензими и спирометричните показатели, но с по-ниска сигнификантност: СОД корелира положително с ВК% ($r=0,197$, $p=0,026$), ФВК% ($r=0,150$, $p=0,045$) и ФЕО₁% ($r=0,145$, $p=0,047$), подобни са и корелационните отношения на ГПх със спирометричните показатели: ВК% ($r=0,223$, $p=0,008$), ФВК ($r=0,152$, $p=0,043$) и ФЕО₁ ($r=0,169$, $p=0,040$).

При използване на линеен регресионен анализ за установяване зависимостта между антиоксидантните ензими и степента на бронхиална обструкция се установи сигнификантна позитивна линейна зависимост между антиоксидантните ензими и ФЕО₁% при целия изследван контингент (фиг. 6 и фиг.7).

Фиг.6 Линейна зависимост между СОД и ФЕО₁%



Фиг.7 Линейна зависимост между ГПх и ФЕО₁%.



2. С-реактивен протеин.

Както бе споменато при пациентите с ХОББ нивата на CRP бяха сигнификантно по-високи спрямо контролната група ($14,1 \pm 27,3$ срещу $5,4 \pm 4,6$ при контролите ($p=0,002$)). При сравнение нивата на CRP при пациентите с ХОББ в различна тежест на обструкцията, преценена според ФЕО₁% се установи, че най-високи са стойностите на CRP при пациентите с много тежка ХОББ и е налице сигнификантност между четирите спирометрични стадия ($p<0,05$).

- Асоциация на CRP със тютюнопушенето.

В цялата група нивата на CRP бяха значимо по-високи при активните пушачи спрямо бившите пушачи и непушачите ($p<0,05$). При използване на парциален корелационен анализ контролиран по пол и възраст нивата на CRP показват значима положителна корелация с пакетогодините ($r=0,238$, $p=0,001$) и с броя на изпушените дневно цигари ($r=0,195$, $p=0,002$).

- Асоциация на CRP със спирометричните показатели и тежестта на болестта.

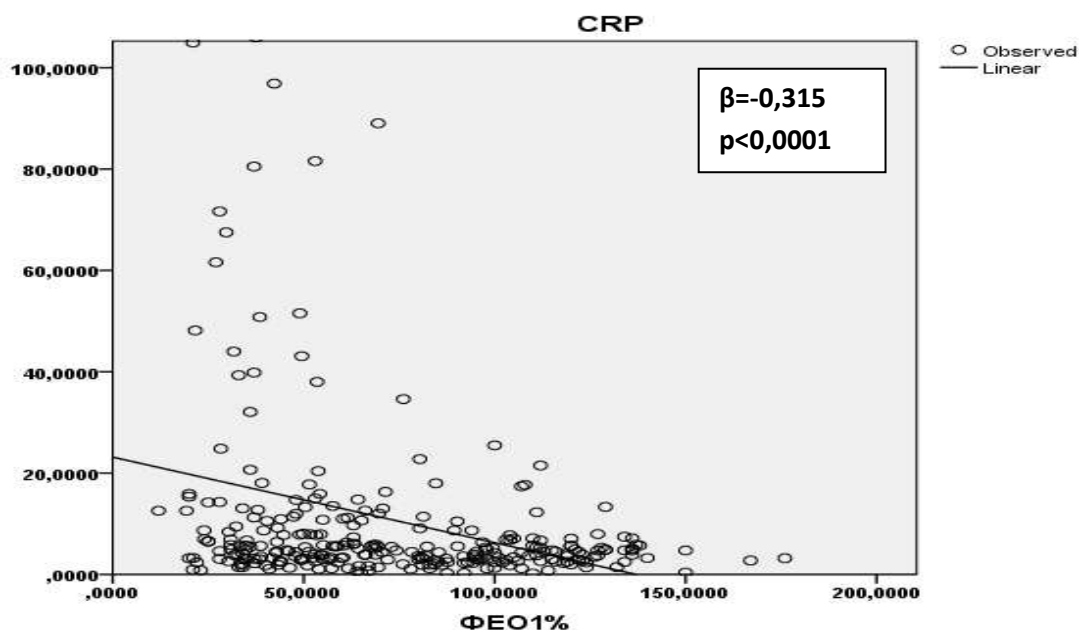
При корелационен анализ контролиран по пол и възраст се установи сигнификантна негативна взаимовръзка между нивата на CRP и спирометричните показатели (ФВК%, ФЕО₁%) и стадия на болестта. Данните са представени на таблица 9.

Табл. 9. Корелации между CRP и спирометричните показатели.

Показател	Спирометричен стадий по GOLD		ФВК%		ФЕО ₁ %	
	г- стойност	р- стойност	г- стойност	р- стойност	г- стойност	р- стойност
CRP mg/ml	0,308	<0,0001	-0,259	<0,0001	-0,264	<0,0001

При използване на линеен регресионен анализ се установи силна негативна линейна зависимост между дихателната функция, измерена чрез ФЕО₁% от предвидената стойност и CRP при целия изследван контингент (фиг. 8).

Фиг.8 Линейна зависимост между ФЕО₁% и CRP.



- Асоциация на CRP с антиоксидантните ензими.

Нивата на CRP показват обратно пропорционална зависимост с нивата на СОД и ГПх при парциален корелационен анализ контролиран по пол и възраст: $r = -0,139$, $p = 0,049$ за СОД и $r = -0,156$, $p = 0,009$ за ГПх.

3. Тютюнопушене.

- Асоциация на пакетогодините и броя изпушени дневно цигари със спирометричните показатели.

При рангов корелационен анализ по Spearman се установи сигнификантна отрицателна зависимост между пакетогодините, броя на изпушените дневно цигари и спирометричните показатели (ВК%, ФВК%, ФЕО₁%) при целия изследван контингент (табл. 10).

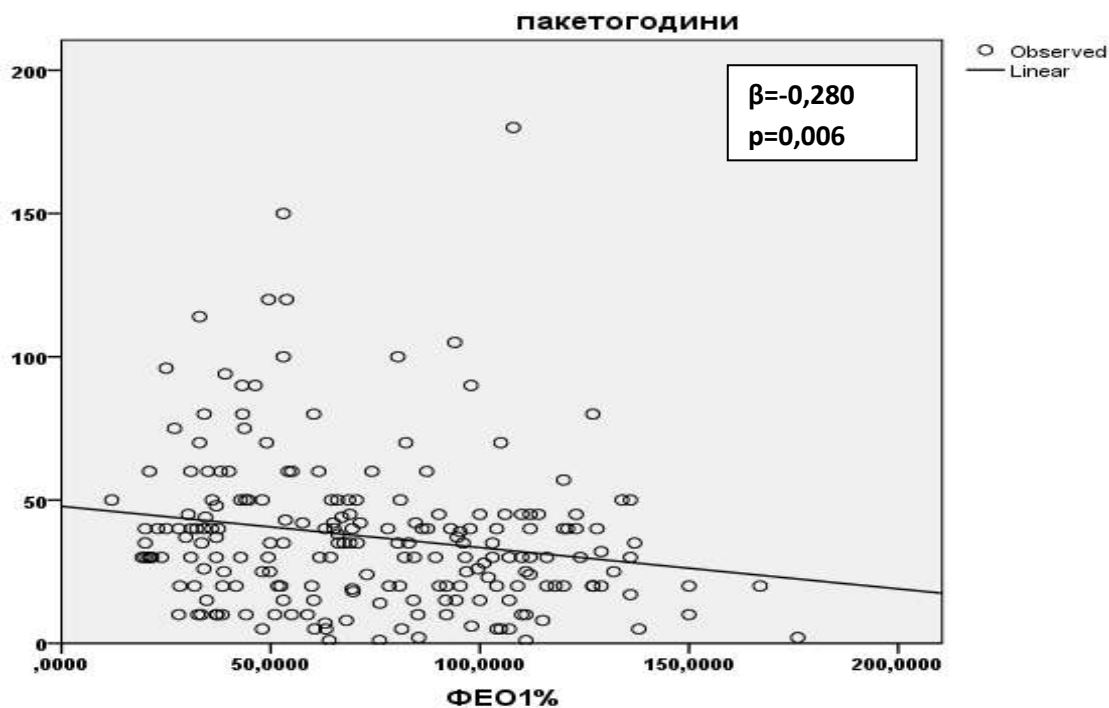
Табл.10 Корелационни зависимости между тютюнопушенето и спирометричните показатели.

--	--	--	--

Показател	ВК%		ФВК%		ФЕО ₁ %	
	г-стойност	р-стойност	г-стойност	р-стойност	г-стойност	р-стойност
Пакетогодини	-0,169	0,028	-0,201	0,004	-0,189	0,006
Брой изпушени дневно цигари	-0,139	0,054	-0,178	0,006	-0,161	0,013

Установи се сигнификантна отрицателна линейна зависимост между пакетогодините и белодробната функция, измерена чрез ФЕО₁% (фиг. 9).

Фиг. 9 Взаимовръзка между пакетогодините и ФЕО₁%.



- Асоциация на тютюнопушенето с антиоксидантните ензими.

При селектиране на пушачите от контролната група се установи, че с нарастване броя на пакетогодините нивата на антиоксидантните ензими намаляват, въпреки че

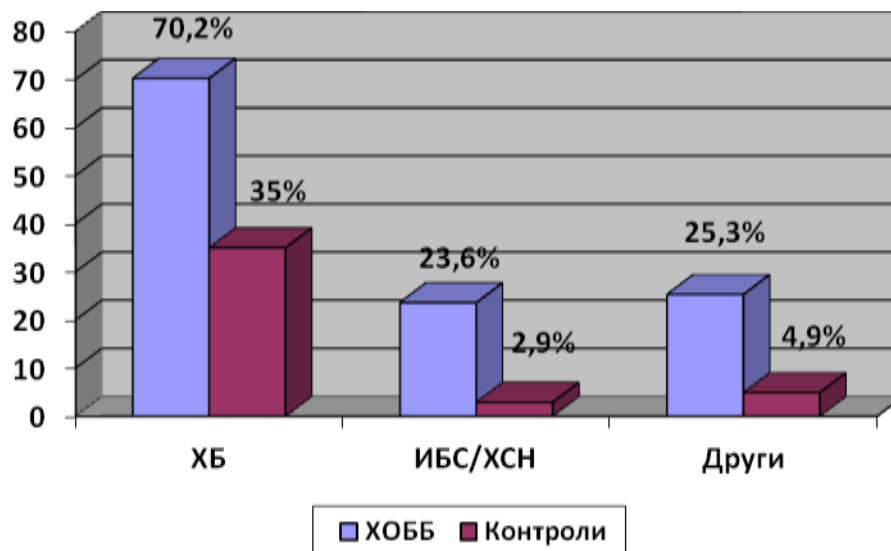
не достигат сигнификантност. При тази група се намери сигнификантна негативна корелация между ГПх и броя на изпушените дневно цигари ($r = -0,398$, $p = 0,025$). При целия изследван контингент се установи силна положителна корелация между пакетогодините и ГПх ($r = 0,878$, $p = 0,001$). СОД не показва сигнификантни зависимости с показателите на тютюнопушенето.

III. Придружаващи заболявания. Метаболитен синдром (МС) и затлъстяване.

1. Придружаващите заболявания.

При пациентите с ХОББ и контролите най-честото придружаващо заболяване беше хипертоничната болест, следвана от сърдечно-съдовите заболявания - исхемична болест на сърцето и хронична сърдечна недостатъчност (фиг.10).

Фиг. 10 Честота на коморбидности при пациенти с ХОББ и контроли (%).



2. Честота на МС и затлъстяване. Характеристики по групи.

Наличието на МС се дефинира по критериите на международната федерация по диабет (250). Честотата на МС при цялата група изследвани участници е 48,3%. При групата на пациенти с ХОББ честотата на МС беше 48,1% срещу 39,8% при

контролната група ($p<0,0001$). Честотата на пациентите със затлъстяване (ИТМ >35) беше 27,6%, а на тези с наднормено тегло ($25<\text{ИТМ}<35$) беше 43,4%. Стойностите на компонентите на МС и ИТМ при пациентите с ХОББ и контролите, презентиращи МС са представени на табл.11

Табл. 11 Метаболитен синдром при пациенти с ХОББ и контроли.

Показател	Пациенти с ХОББ и МС	Контроли с МС	p-стойност
ИТМ ($\text{кг}/\text{м}^2$)	$30,1 \pm 8,1$	$27,8 \pm 4,6$	$p=0,006$
ОТ (см)	$107,6 \pm 18,7$	$100,3 \pm 13,2$	$p=0,018$
Общ холестерол (mmol/l)	$6,37 \pm 1,52$	$5,2 \pm 1,07$	$p<0,0001$
HDL-холестерол (mmol/l)	$1,25 \pm 0,32$	$1,40 \pm 0,38$	$p=0,017$
Триглицериди (mmol/l)	$2,3 \pm 1,1$	$1,8 \pm 0,86$	$p=0,003$
Кръвна захар (mmol/l)	$6,77 \pm 1,7$	$5,9 \pm 1,4$	$p=0,002$
САН (mmHg)	$138,7 \pm 21,9$	$136,9 \pm 14,4$	NS
ДАН (mmHg)	$84,5 \pm 12,25$	$88,1 \pm 7,2$	NS

Данните са представени като средна стойност \pm SD
p-стойност след прилагане на One-way ANOVA

Както се вижда от таблица 11 някои от компонентите на МС и антропометричните показатели са сигнификантно по-високи при пациенти с ХОББ, презентиращи МС спрямо контролите със синдрома.

3. Асоциация на компонентите на МС с тютюнопушенето и $\text{ФЕО}_1\%$.

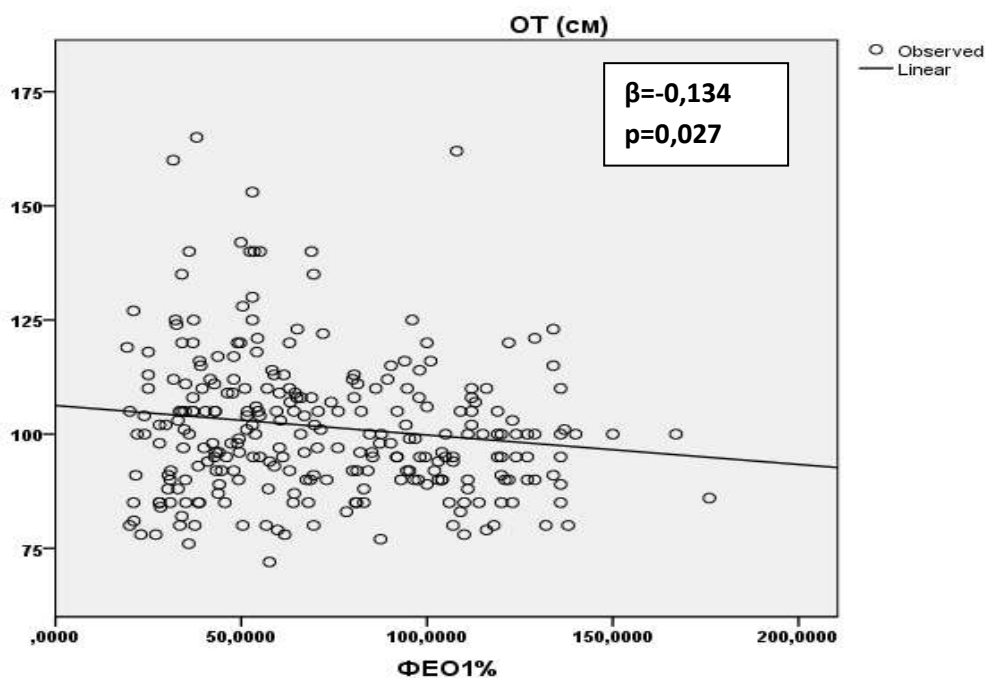
При използване на парциална корелация контролирана по пол и възраст се установиха следните зависимости (табл. 12).

Табл.12 Корелации на компонентите на МС с тютюнопушенето и ФЕО₁%.

Показател	ФЕО ₁ %		Пакетогодини		Брой цигари/д	
	г	р	г	р	г	Р
Обиколка на талията (см)	-0.207	0,020	0,206	0,033	0,228	0,011
ИТМ (кг/м²)	-0,254	0,017	NS		NS	
Общ холестерол (mmol/l)	0,385	<0,0001	NS		-0,178	0,046
HDL-холестерол (mmol/l)	-0,385	<0,0001	-0,211	0,028	NS	
Кръвна захар (mmol/l)	-0,180	0,035	0,211	0,027	NS	
триглицериди	0,268	0,002	NS		-0,211	0,018
САН (mmHg)	NS		NS		NS	
ДАН (mmHg)	0,176	0,057	-0,304	0,003	-0,266	0,006

Установи се сигнификантна линейна зависимост между обиколката на талията и ФЕО₁% (фиг. 11).

Фиг.11 Линейна зависимост между ОТ и ФЕО₁%

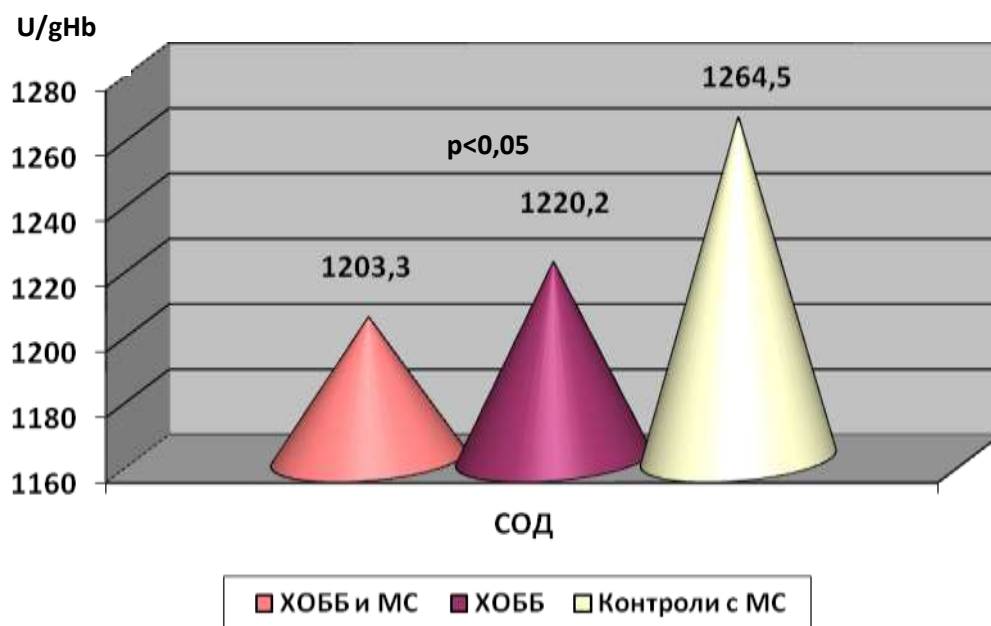


При ИТМ също се наблюдава отрицателна линейна зависимост с ФЕО₁% от предвиденото, но не се достига сигнификантност.

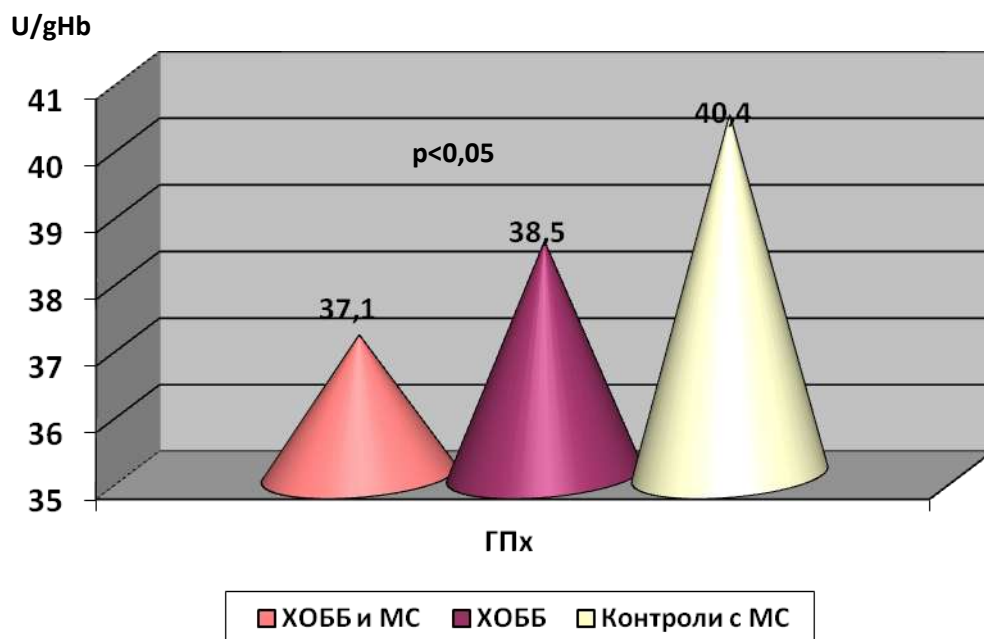
4. Нива на антиоксидантните ензими при участниците с МС и затлъстяване.

- При сравнение нивата на антиоксидантните ензими при участниците, презентиращи МС спрямо тези, които са без синдрома стойностите на СОД и ГПх бяха сигнификантно по-ниски при участниците с МС ($p < 0,001$).
- При сравнение на нивата на СОД и ГПх при пациентите с ХОББ, които презентират синдрома спрямо пациентите с ХОББ без МС и контролите се установиха сигнификантни разлики в нивата им, като най-ниски бяха при пациентите с ХОББ и МС. Данните са представени на фиг. 12 и фиг. 13.

Фиг. 12 Нива на СОД.



Фиг.13 Нива на ГПх.



- При сравнение на нивата на антиоксидантните ензими при трите основни групи участници – ХОББ в екзацербация, стабилна ХОББ и котроли, които

презентират МС също се установиха сигнификантни различия между групите. Данните са представени на табл. 13.

Табл. 13 Нива на антиоксидантните ензими по групи при участниците с МС.

Показател	I група – ХОББ в екзацербация	II група – стабилна ХОББ	III група контроли	p-стойност между групите
СОД (U/gHb)	1158,3 ± 168,4	1258,7 ± 153	1269,5 ± 155,4	p<0,05 ^{*#}
ГПХ (U/gHb)	35,2 ± 7,1	39,8 ± 4,9	40,5 ± 7,6	p<0,05 ^{*#}

Данните са представени като средна стойност ± SD

p-стойност след прилагане на One-way ANOVA с множествени сравнения по Bonferonni: * сравнение между I и II гр; # сравнение между I и III гр; \$ сравнение м/у II и III група.

Сравненението на нивата на СОД и ГПх при участниците от същите групи (табл.9) спрямо тези презентирани синдрома показва, че участниците с МС имат по-ниски нива на антиоксидантни ензими спрямо тези без синдрома, но без да се достига сигнификантност.

- Сравнението на нивата на антиоксидантните ензими според ИТМ показва сигнификантни различия на стойностите им при пациентите с нормално телесно тегло спрямо тези с наднормено тегло и затлъстяване, като при obese стойностите им са най-ниски (табл. 14)

Табл. 14 Нива на СОД и ГПх според ИТМ.

Показател	Нормално тегло – I гр. (ИТМ<25)	Наднормено тегло – II гр. (25<ИТМ<35)	Затлъстяване – III гр. (ИТМ>35)	p-стойност между групите
СОД (U/gHb)	1244,9 ± 148,95	1244,4 ± 157,7	1194,1 ± 172,5	p<0,0001 ^{#\$}
ГПХ (U/gHb)	40,6 ± 8,3	39,7 ± 8,1	37,8 ± 6,5	p<0,0001 ^{#\$}

Данните са представени като средна стойност ± SD

р-стойност след прилагане на One-way ANOVA с множествени сравнения по LSD: * сравнение между I и II гр; # сравнение между I и III гр; \$ сравнение м/у II и III група.

5. Нива на CRP при участниците с МС и затлъстяване.

- Стойностите на CRP при участниците с МС са сигнификантно по-високи спрямо тези без синдрома: 5,4 (3,14 – 11, 54) срещу 4,06 (2,64 – 6,93), $p=0,006$.
- При сравнение на нивата на CRP при трите групи участници – ХОББ в екзацербация, стабилна ХОББ и контроли презентиращи МС също се установиха сигнификантни разлики (табл. 15).

Табл. 15 Нива на CRP по групи на участниците с МС.

Показател	I група – ХОББ в екзацербация	II група – стабилна ХОББ	III група контроли	р-стойност между групите
CRP (mg/ml)	21,6 ± 26,3	10,1 ± 17,9	6,6 ± 5,4	$p<0,05^{*#}$

Данните са представени като средна стойност ± SD

р-стойност след прилагане на One-way ANOVA с множествени сравнения по Bonferroni: * сравнение между I и II гр; # сравнение между I и III гр; \$ сравнение м/у II и III група.

- При сравнение на нивата на CRP при участниците с нормално тегло и различна степен на затлъстяване се установи, че стойностите на CRP са най-високи при obese пациентите (табл. 16).

Табл. 16 Нива на CRP според ИТМ.

Показател	Нормално тегло (ИТМ<25)	Наднормено тегло (25<ИТМ<35)	Затлъстяване (ИТМ>35)	р-стойност между групите
CRP (mg/ml)	8,8 ± 17,6	10,3 ± 17,2	14,3 ± 32	p<0,0001 ^{*#}

Данните са представени като средна стойност ± SD

р-стойност след прилагане на One-way ANOVA с множествени сравнения по Bonferonni: * сравнение между I и II гр; # сравнение между I и III гр; \$ сравнение м/у II и III група.

6. Асоциация на антиоксидантните ензими и CRP с антропометричните показатели ОТ и ИТМ.

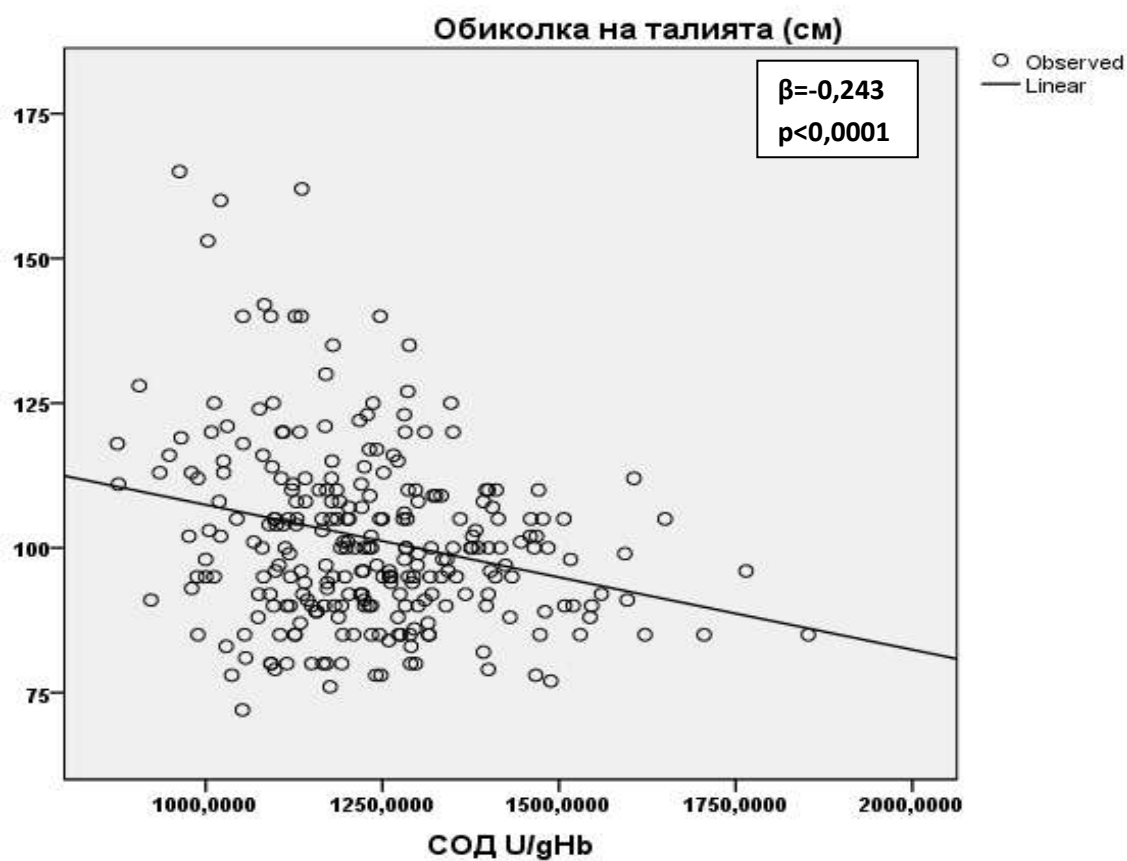
- При използване на рангова корелация по Spearman при пациентите презентирани МС се установиха сигнификантни корелации на СОД, ГПх и CRP със антропометричните показатели (табл. 17)

Табл.17 Корелации на антиоксидантните ензими и CRP с антропометричните показатели.

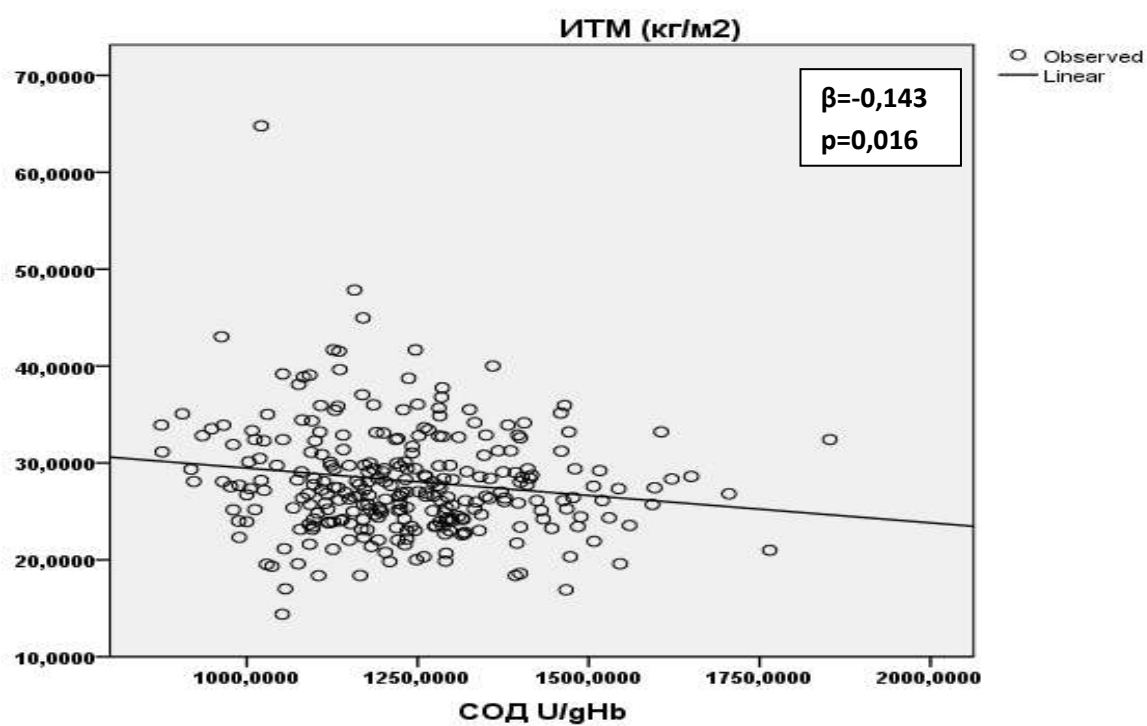
Показател	ИТМ (кг/м ²)		Обиколка на талията (см)	
	r	p	r	P
СОД (U/gHb)	-0,205	0,016	-0,294	0,001
ГПх (U/gHb)	-0,182	0,033	-0,268	0,002
CRP (mg/ml)	0,187	0,028	0,205	0,017

- При използване на мултифакторна линейна регресия при целия изследван контингент се установиха значими взаимовръзки между антиоксидантните ензими и антропометричните показатели. Линейните зависимости са представени на следващите фигури:

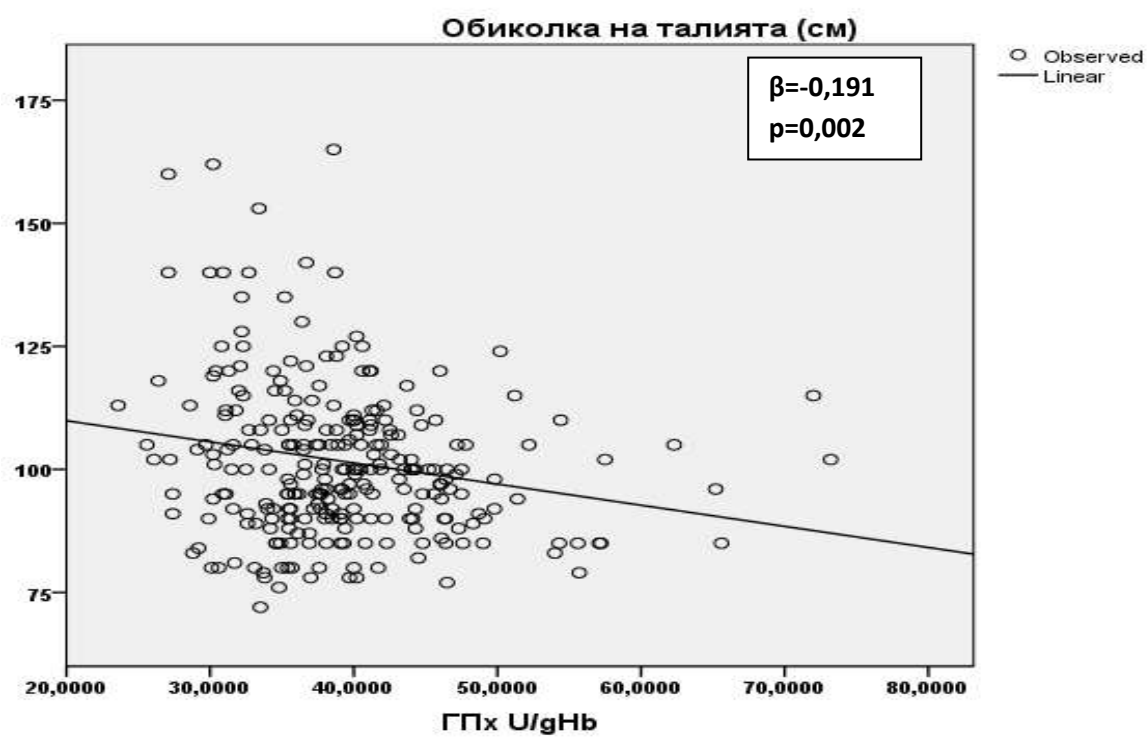
Фиг. 14 Зависимост между СОД и ОТ.



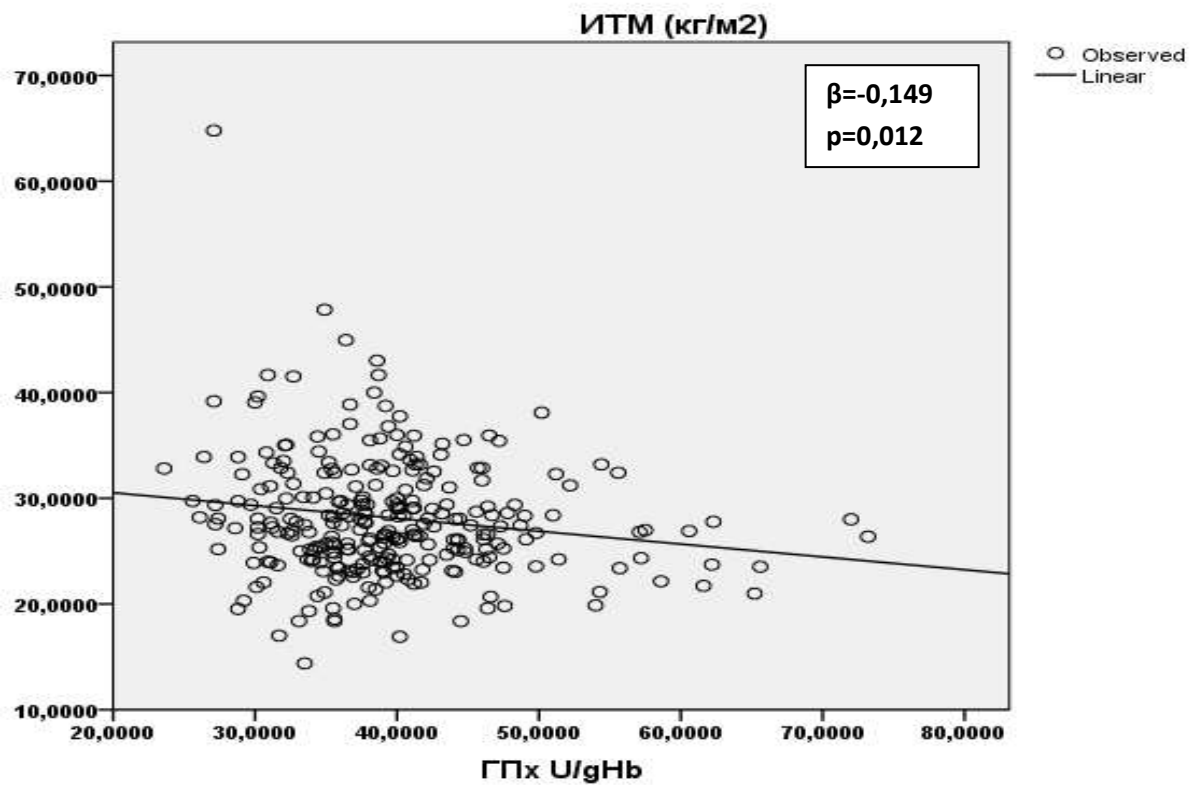
Фиг. 15 Линейна зависимост между СОД и ИТМ.



Фиг. 16 Линейна зависимост между ГПх и ОТ.

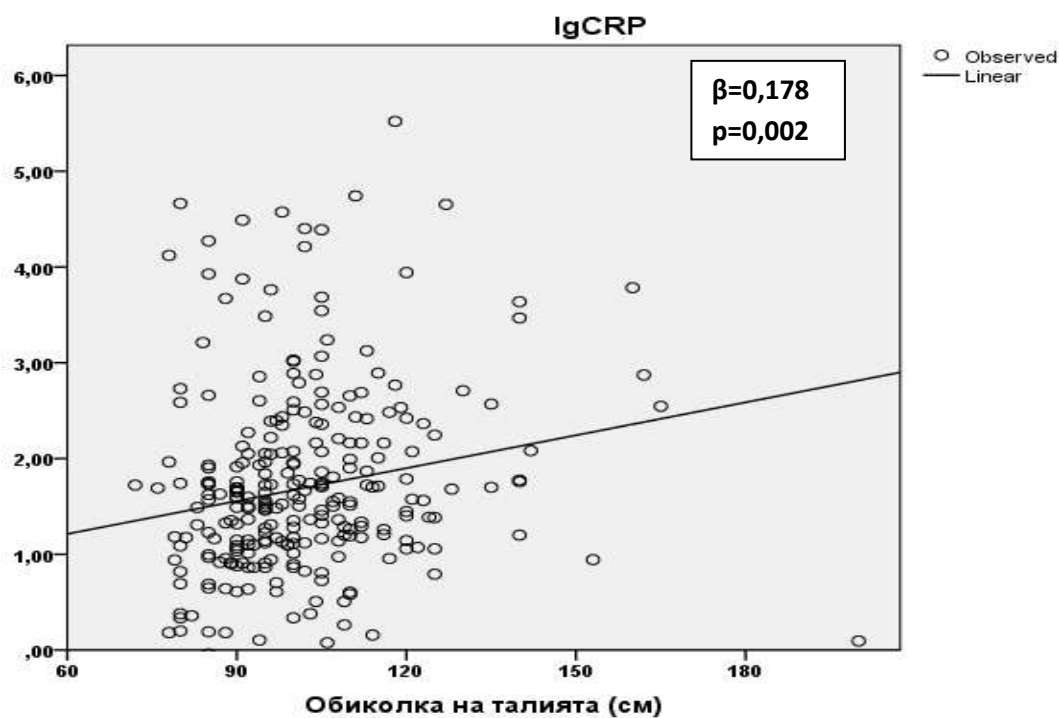


Фиг. 17 Зависимост между ГПх и ИТМ.

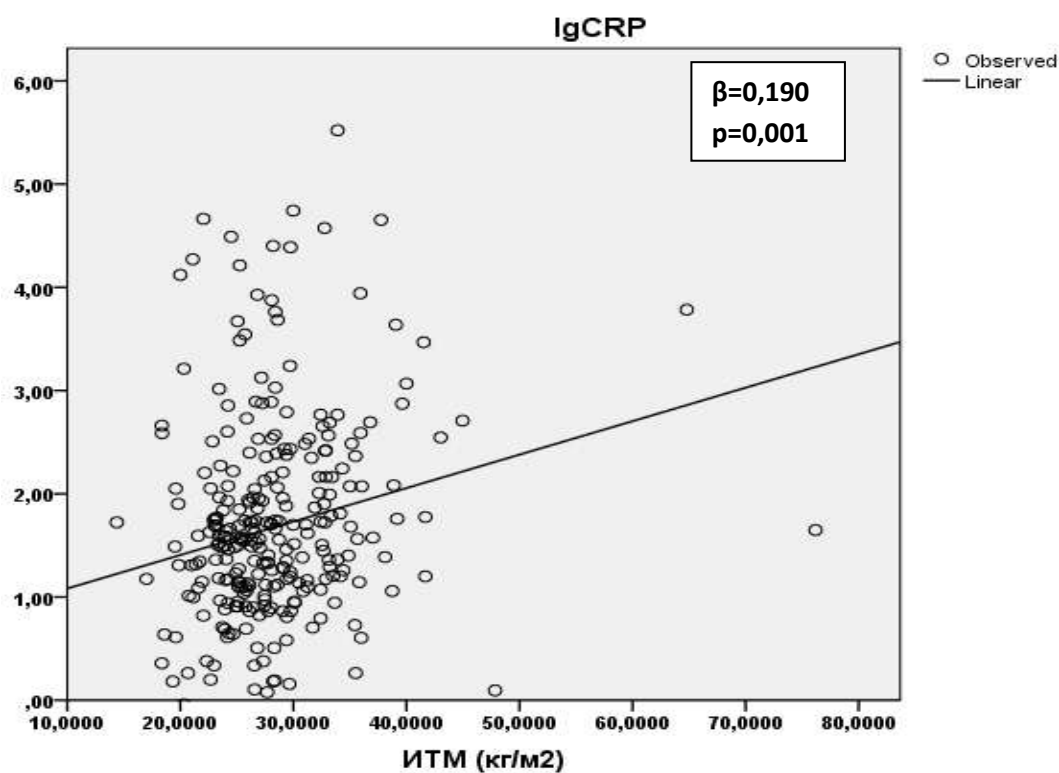


- При CRP също се наблюдаваха сигнификантни влияния между нивата му и антропометричните показатели. Поради неправилното Гаусово разпределение на стойностите на CRP за нуждите на линейната регресия бяха използвани логаритмично трансформирани стойности на показателя (фиг.18 и фиг. 19).

Фиг.18 Линејна зависимост меѓу CRP и ОТ.



Фиг. 19 Зависимост меѓу CRP и ИТМ.



ОБСЪЖДАНЕ

I. Тютюнопушене, възпаление и оксидативен стрес при пациенти с ХОББ и влиянието им върху белодробната функция.

1. Тютюнопушене, хронично възпаление и CRP.

Тютюнопушенето оказва своето влияние върху белодробната функция по множество различни механизми, като най-съществените от тях са индукция на персистиращо хронично системно възпаление и повишен оксидативен стрес.

Различни проучвания показват, че тютюнопушенето се асоциира с повишени нива на проинфламаторни цитокини като IL-6 и TNF- α , които са първичните индуктори на синтеза на С-реактивен протеин от хепатоцитите. Нашите резултати показаха значима положителна асоциация на нивата CRP с пакетогодините и тежестта на тютюнопушене. Тази зависимост се потвърждава и от големи популационни проучвания като NHANES III в САЩ, което намира строга дозова зависимост между тези показатели, а именно повишаване нивата на CRP с нарастване броя на пакетогодините. Други популационни проучвания изследващи кардиоваскуларния риск демонстрират, че нивата на CRP остават сигнификантно по-високи дори 10 години след спиране на тютюнопушенето, спрямо тези при непушачи. При изследване на близо 8000 участници над 40 г. възраст Gan и съавт. установяват, че пушачите с високи нива на CRP имат 3 пъти по-висок риск от понижение на ФЕО₁ спрямо непушачите, като по този начин се показва асоциацията на CRP с белодробната функция. Тези резултати са в съответствие с нашето проучване, при което повишените нива на CRP също се асоциират с влошена белодробна функция и спирометрични показатели. Тази теза се потвърждава и от други популационни проучвания, които намират, че повишените нива на CRP в млада възраст се асоциират с редукция на белодробната функция след 20 годишно проследяване на участниците.

При пациентите с ХОББ ние установихме значително по-високи нива на CRP спрямо пушачи без заболяването, като стойностите на инфламаторния маркер се покачват с намаляване на ФЕО₁% респ. с увеличаване тежестта на болестта по GOLD. Нашите резултати са в съответствие с множество проучвания в световната литература – метаанализ на 14 различни проучвания при пациенти със стабилна ХОББ показва, че при всички нивата на CRP са сигнификантно по-високи при пациенти с ХОББ спрямо

контролите. При пациенти с ХОББ броя на алвеоларните макрофаги е по-висок и те са значително по-стимулирани и продуцират по-голямо количество цитокини в сравнение с пушачи без бронхиална обструкция, което води до по-високи нива на CRP при тези пациенти. Асоциацията на нивата на CRP с белодробната функция при пациенти с ХОББ е установена също от Garcia-Rio и съавт., които при изследвани 324 пациенти с ХОББ намират силна отрицателна зависимост между нивата на острофазовия маркер и ФЕО₁%. De Torres и съавт. също намират негативна корелация между CRP и спирометричните показатели (ФЕО₁% и ФВК%) както и положителна връзка със стадия на болестта по GOLD. Тези зависимости могат да се обяснят със значителното нарастване на системния възпалителен отговор при пациенти с тежък и много тежък стадий на заболяването.

Въпреки, че не е специфичен за ХОББ, CRP остава най-често измервания биомаркер при екзацербация на ХОББ. В нашето проучване нивата на CRP бяха сигнификантно по-високи при пациентите в екзацербация спрямо тези със стабилна ХОББ и контролите. След едноседмично лечение на екзацербацията нивата на CRP показаха значимо понижение спрямо изходните стойности. CRP не е достатъчно сензитивен за да може да се използва самостоятелно за определене на екзацербация. Комбинацията от повишени нива на CRP и поне един от главните симптоми на екзацербацията (задух, увеличена продукция на храчки, гнойни храчки) повишава чувствителността до 88%, което може да се използва за разграничаване на екзацербацията от дневните вариации в респираторната симптоматика. При пациентите със стабилна ХОББ в нашето проучване нивата на CRP остават по-високи от нивата при контролната група, но без тази разлика да е значима. Нискостепенното повишение на CRP е част от детерминантите на наскоро въведения в литературата от Fabbri и Rabe термин – хроничен системен възпалителен синдром, който характеризира болни с възраст над 40 години, над 10 пакетогодини история на тютюнопушене, абнормна белодробна функция и метаболитен синдром.

2. Тютюнопушене, оксидативен стрес и антиоксидантни ензими.

Тютюнопушенето е основният фактор, който допринася за увеличено оксидантно бреме в белия дроб и плазмата при хора. В настоящото проучване ние намерихме понижение на стойностите на антиоксидантните ензими при пушачите с увеличаване броя на пакетогодините. Този резултат е в съответствие с данните от

проучване на Yilidiz и съавт., които намират понижени нива на СОД и ГПх при пушачи с над 20 пакетогодини, в сравнение с тези при пушачи под 20 пакетогодини и непушачи, докато някои проучвания с по-малко участници показват повишени нива на СОД и липса на промяна в нивата на ГПх при активни пушачи. Голямо проучване на Zhou и съавт. при 1255 пушачи показва понижени нива на еритроцитните активности на антиоксидантните ензими СОД и ГПх при пушачи, което е по-изразено при пушачите с повече пакетогодини и по-голям брой изпушени дневно цигари. В настоящото проучване нивата на ГПх също се асоциират негативно с броя на изпушените дневно цигари, докато при СОД не се наблюдава подобна зависимост. Намалването на активността на СОД и ГПх при дългогодишни тежки пушачи се свързва с хроничната експозиция на оксиданти и директното разрушаване на сулфхидрилните групи на антиоксидантните ензими от оксидантите в цигарения дим.

При пациенти с ХОББ промяната на нивата на антиоксидантните ензими са обект на различни проучвания през последните години, които докладват противоречиви резултати. Јорра и съавт. изследват нивата на СОД и ГПх при 58 пациенти с ХОББ с над 30 пакетогодини история на тютюнопушене и 21 пушачи без респираторни заболявания като намират сигнификантно понижени нива на ГПх, но не и на СОД при пациентите с ХОББ. Докато друго проучване сред 30 пациенти с ХОББ, 30 здрави пушачи и 30 непушачи намира понижени нива на СОД при пациентите с ХОББ и пушачите спрямо непушачите. В настоящото проучване ние намерихме понижени нива и на двата антиоксидантни ензима при пациенти с ХОББ спрямо пушачи без респираторни заболявания. Нашите резултати са в съответствие с данните на Cholendra и съавт., които намират понижени нива на СОД и ГПх при пациенти с ХОББ спрямо пушачи без бронхообструкция.

Глутатионът е основния неензимен антиоксидант в белите дробове и плазмата като при нормални условия той е основно в редуцирана форма. Неговата хомеостаза е свързана с активността на голям брой ензими, сред които са и глутатион-пероксидазите. Неговото намаление в плазмата и надепителната течност при пушачи и пациенти с ХОББ се асоциира с директното му взаимодействие с оксидантите и електрофилните съединения в цигарения дим и превръщането му в оксидирана форма. Проучвания при пациенти със стабилна ХОББ доказват намалено ниво на глутатиона при тези пациенти спрямо здрави пушачи, както и допълнително понижени нива на глутатиона при пациентите с по-тежка обструкция. Намалението на субстрата необходим за активността на ГПх, както и директната редукция от цигарения дим на

мРНК необходима за транскрипцията на ГПх най-вероятно водят до намаляване на активностите на този ензим при пациенти с ХОББ.

Механизмът на инактивация при пациенти с ХОББ на най-разпространената вътреклетъчна СОД – 1 (Cu/Zn СОД) се асоциира с нитрозирането и оксидирането на поне три от активните седем тирозинови остатъци, които са критични за действието на ензима. Тъй като O_2^- и NO се продуцират едновременно в местата на възпалителен отговор те могат да реагират и да формират мощния оксидант пероксинитрит ($ONOO^-$). Пероксинитрита е директно токсичен за клетките или може да се разгради и да формира хидроксиллов радикал. Формирането на пероксинитрит *in vivo* е критичен патогонетечен момент при много заболявания свързани с повишен оксидативен стрес.

При изследваните от нас пациенти с ХОББ най-ниски нива на СОД и ГПх се наблюдаваха при пациентите с най-тежка обструкция респ. в стадий IV по спирометричната класификация на GOLD. В световната литература се намират малко проучвания разискващи този проблем, които докладват сходни резултати. Ткасова и съавт., намират значително понижени нива на ГПх при пациенти с тежка обструкция спрямо по-леките стадии на болестта. За разлика от това проучване Tavilani и съавт. намират положителна корелация между $FEV_1\%$ от предвиденото и нивата на СОД. Понижение и на двата ензима при пациентите с по-тежка обструкция и правопрпорционална зависимост с $FEV_1\%$ от предвиденото намират Cholendra и съавт. В подкрепа на тези резултати е намерената от нас положителна корелация на антиоксидантните ензими със спирометричните показатели – ВК%, ФВК% и $FEV_1\%$. Настоящото проучване е едно от първите в световната литература, което доказва силната линейна зависимост между антиоксидантния статус измерен чрез еритроцитните активности на СОД и ГПх и белодробната обструкция.

По време на екзацербация на ХОББ се наблюдава значително повишение на възпалителните маркери и изместване на баланса оксиданти/ антиоксиданти по посока на оксидативен стрес както благодарение на повишения внос на оксиданти, така и чрез намаляване на антиоксидантите. В настоящото проучване при пациентите с ХОББ в екзацербация се намери значително понижение на нивата на антиоксидантите спрямо тези при пациентите със стабилна ХОББ и контролите без респираторни заболявания. При пациентите със стабилна ХОББ нивата на антиоксидантните ензими са незначително по-ниски от тези на контролната група. След седем дневно болнично лечение на екзацербацията стойностите на СОД и ГПх се повишиха значимо спрямо тези преди започване на лечението, но останаха по-ниски в сравнение с тези при

пациентите със стабилна ХОББ и контролите. Настоящото проучване е едно от малкото в световната литература с подобен дизайн. В подкрепа настоящите резултати е и значително по-голямото проучване на Ткасова и съавт., които намират значително понижени нива на ГПх при пациентите с по-тежка обструкция (стадий IV по GOLD) спрямо тези с по-лека обструкция – стадий I и II по GOLD, но без тези стойности да са сравнени с нивата на ензима при пациенти със стабилна ХОББ и контроли. Скорошно проучване на Stanojković и съавт. показва значително намалени нива на СОД при 77 пациенти с ХОББ в екзацербация спрямо контролна група от 41 здрави индивиди.

Дисмутирането на повишените количества супероксиден радикал от СОД по време на екзацербация води и до повишено генериране на водороден пероксид – краен продукт на дисмутацията. Това може да доведе до изтощаване на ензимите отговорни за детоксификацията на двата силно токсични радикала – СОД и ГПх. От друга страна повишеното формиране на пероксинитрит и други директно разрушаващи структурата на СОД радикали също допринасят за инактивирането на този ензим (236). Може да се каже, че екзацербацията е критичен момент за антиоксидантния статус при пациентите с ХОББ, като тя е свързана с понижение на нивата на антиоксидантните ензими и затруднено възстановяване на активностите им. Всяка следваща екзацербация ще намали още повече антиоксидантния статус на тези пациенти, което както бе показано по-горе е свързано и с влошаване на белодробната функция. Този фенотип на ХОББ определен като фенотип на чести екзацербации се свързва и с по-лоша прогноза.

Повишеният оксидативен стрес е свързан и с повишен възпалителен отговор по време на екзацербация на ХОББ. Тази взаимовръзка се демонстрира и от нашите резултати, които показват обратно пропорционална зависимост между нивата на антиоксидантните ензими и нивата на CRP. Подобна зависимост между CRP и еритроцитните активности на ГПх установяват и Ткасова и съавт., които намират също и отрицателна зависимост между нивата на ГПх и IL-6. В унисон с нашето проучване са и резултатите на Stanojković и съавт., които намират негативна корелация между еритроцитните активности на СОД и нивата на CRP. Тези резултати подкрепят тезата, че оксидантния статус и маркерите за възпалителен отговор са взаимно свързани и по този начин се оформя един порочен кръг на интеракция между възпаление и оксидативен стрес, резултат от който е влошаване на белодробната функция и прогресия на болестта.

II. ХОББ и коморбидност. Метаболитен синдром (МС) и затлъстяване.

1. Коморбидност.

Популационно базирано проучване в Швейцария установява, че 2,6% от хоспитализациите в страната в периода 2002 – 2010 г. са свързани с диганоза ХОББ като броя на хоспитализациите нараства на 6,1% при пациентите с възраст над 70 г. От хоспитализираните пациенти най-висок коморбидитет е свързан с придружаваща хипертонична болест (ХБ) (~35%), следвана от исхемична болест на сърцето (14,1%), нарушения на сърдечния ритъм – предсърдно мъждене и трептене (~10%) и неинсулинозависим ЗД II тип (~10%). Проучване в България сред 203 пациенти с ХОББ намира по-висок съпътстващ коморбидитет от ХБ, следвана от застойна сърдечна недостатъчност, ИБС и ЗД при пациенти с по-тежък ХОББ – група C и D по GOLD. Ние също намерихме при пациентите с ХОББ най-висока честота на ХБ, следвана от други сърдечно-съдови заболявания - ИБС и ХСН, като тези резултати са потвърдени и от популационно базирани проучвания проведени в Латинска Америка (154) и САЩ. Повишената коморбидност с ХБ и сърдечно-съдови заболявания при пациентите с ХОББ може да се обясни от една страна с това, че те са едни от най-често срещаните заболявания в общата популация, но също е доказано, че повишените нива на CRP като основен рисков фактор за развитие на атеросклероза имат отношение към повишеният риск от кардиоваскуларна заболяемост при тези пациенти.

2. Метаболитен синдром, антропометрични показатели и белодробна функция.

Приблизително 40 до 50 % от индивидите над 60 годишна възраст изпълняват критериите за МС показва третото национално проучване на здравето и храненето в САЩ - NHANES III. Популационно базирани проучвания намират различна честота на МС в общата популация – проучване сред 7,189 мъже в Япония на възраст 44 - 88 г. избрани на случаен принцип намира МС при 25,6% от изследваните индивиди, а бронхиална обструкция определена по GOLD критериите ($FEV_1/FVK < 70\%$) показват 9% от участниците. Подобни резултати показва и популационно проучване проведено в Китай сред 7,358 участници >50 г. възраст, което намира честота на МС от 20% и дихателна обструкция при 6,7% от болните.

При болни с ХОББ честотата на МС е значително по-висока. В настоящото проучване намерихме честота на МС от 48,3% при пациентите с ХОББ срещу 39,8% при контролната група. Подобни резултати са получени и от Watz и съавт., които намират честота на МС от 47,5% при 170 пациенти с ХОББ. В същия порядък са резултатите и от друго по-малко проучване, което намира 47% честота на МС сред болни с ХОББ срещу 21% в контролната група. В турска популация Акрінар и съавт., намират честота на МС от 44,6% при 91 пациенти със стабилна ХОББ спрямо честота от 17,1% при 42 контроли. Проучванията които изследват честота на МС при пациенти с ХОББ в световната литература са сравнително малко на брой, но може да се приеме, че честотата на синдрома е значително по-висока при пациентите с ХОББ в сравнение с индивиди без бронхиална обструкция.

В настоящото проучване ние установихме, че пациентите с ХОББ и МС имат увеличени антропометрични показатели за общо и абдоминално затлъстяване, както и по-изразени дислипидемични промени и по-високи стойности на кръвната захар на гладно спрямо контролите изявяващи МС, но без бронхиална обструкция. При изследваните от нас пациентите с ХОББ тежестта на тютюнопушене и броя на пакетогодините като цяло бяха значимо по-големи от тези при контролите, което може да има отношение към дисметаболитните промени. Хроничната хипоксия също може да играе съществена роля в нарушението на глюкозния метаболизъм посредством покачване на епинефрина в плазмата. При пациенти с ХОББ, които имат ниска сатурация на кислород е намерен нарушен глюкозен толеранс, спрямо такива с нормална артериална оксигенация. От друга страна персистиращото системно възпаление при пациенти с ХОББ, изразено чрез повишени нива на CRP, TNF- α , IL-6 и др. е установен рисков фактор както за развитие на ХОББ, така и на инсулинова резистентност, като общите патогенетични механизми могат да обяснят повишените нива на глюкоза при пациенти с бронхиална обструкция. Дислипидемичните промени се намират при около 20 % от пациентите с ХОББ в общата популация и се асоциират с повишен атерогенен профил свързан с продължителността и интензивността на тютюнопушене, което се доказва и от намерените от нас положителни зависимости между липидния профил (холестерол, HDL-холестерол, триглицериди) и пакетогодините и броя изпушени дневно цигари.

Асоциацията на антропометричните маркери с тютюнопушенето е добре документирана от популационно базирани проучвания, които намират повишен ИТМ и ОТ при пушачи с повече изпушени дневно цигари и с по-голям брой пакетогодини. Ние

намерихме сигнификантна положителна зависимост между тежестта и продължителността на тютюнопушене и ОТ, но не и между тези показатели и ИТМ. Възможен механизъм за предоминантното централно натрупване на мастната тъкан при тежки пушачи е повишеното ниво на плазмен кортизол в резултат на свръхстимулация на симпатикуса от цигарения дим, което обуславя увеличението на абдоминалната висцерална мастна тъкан.

Обиколката на талията е основен компонент на МС и показва силна асоциация с белодробната функция в общата популация. В голямо проучване във Франция при изследвани над 120 000 участници Leone и съавт. намират чрез мултифакторен анализ, че МС е асоцииран значимо с белодробната функция, независимо от пола, възрастта, тютюнопушенето и ИТМ. Това проучване показва, че компонентите на МС: „липиди” (намалени нива на HDL, високи нива на триглицериди); „глюкоза-артериално налягане” (висока кръвна захар на гладно, повишено АН) и „абдоминално затлъстяване” (увеличена ОТ) са в обратна зависимост с белодробната функция. От тези фактори абдоминалното затлъстяване е най-силен предиктор за влошена белодробна функция. В настоящото проучване ние също намерихме отрицателни зависимости между ОТ, ИТМ, липидния профил, кръвната захар и белодробната функция измерена чрез $FEV_1\%$ от предвидената стойност. При регресионен анализ единствено ОТ показва силна взаимовръзка с влошената белодробна функция при пациенти с ХОББ.

Възможните механизми, чрез които повишената ОТ се асоциира с бронхиалната обструкция не са все още напълно изяснени. Установено е, че абдоминалното затлъстяване чисто механично променя комплаянса на диафрагмата и гръдната стена. Chen и съавт. намират, че 1 см увеличение на ОТ се асоциира с 13 милилитра редукция на ФВК и 11 мл редукция на FEV_1 . Намалената вентилация в основата на белия дроб може да доведе до колапс на периферните белодробни лобули, промяна в съотношението вентилация/перфузия и артериална хипоксемия особено в легнало положение. Установено е, че мастната тъкан е метаболитно и ендокринно активен орган, като тя произвежда значителни количества адипоцитокени – IL-6, TNF- α и лептин и нейното увеличение се асоциира с повишени нива на тези протеини, както и с повишени нива на CRP което се потвърди и от нашите резултати. Настоящото проучване показва значима положителна асоциация на нивата на CRP с ИТМ, абдоминалното затлъстяване както и с останалите компоненти на синдрома. Асоциацията на CRP с общото и абдоминално затлъстяване е добре документирана, като метаанализ на 51 проучвания публикувани до 2011 г. показва, че CRP се асоциира

положително с ИТМ и ОТ като тази асоциация е по-изявена при жени и при Европейската и Северноамериканската популация. Повишената продукция на адипоцитокени от мастната тъкан и навлизането им в циркулацията води до стимулиране на продукцията на острофазови протеини като CRP от черния дроб, което може да обясни повишените нива на CRP при тези пациенти. Екскрецията на адипоцитокени от мастната тъкан при пациенти с бронхиална обструкция се стимулира също и от хроничната и интермитентна хипоксия. По този начин мастната тъкан може да действа като допълнителен източник на системно възпаление при пациенти с ХОББ. Повишените нива на CRP при пациенти с МС се асоциират и с ендотелна дисфункция при пациентите с ХОББ. Ендотелната дисфункция води до апоптоза и засилена клетъчна смърт на ендотелните клетки при пациенти с емфизем спрямо контроли посредством намалена експресия на васкуларния ендотелен растежен фактор (VEGF) и неговия рецептор при емфиземния бял дроб. Този процес води до загуба на белодробна васкулатура, развитие на емфизем и влошаване на белодробната функция.

3. Асоциация на антропометричните показатели с антиоксидантни ензими и CRP.

Проучването на асоциацията на антиоксидантните ензими и антропо-метричните показатели започва от началото на века. През 2002 г. Olusi намира повишени нива на малондиалдехид при obese участници, както и значимо по-ниски нива на СОД и ГПх при индивиди с ИТМ >40 кг/м² спрямо такива с нормален ИТМ като показва, че затлъстяването е независим рисков фактор за понижението на нивата на СОД и ГПх. По-скорошно проучване на Vibhuti и съавт. при 202 пациенти с ХОББ и 136 здрави индивиди показва редуцирани нива на антиоксидантите глутатион, ГПх и каталаза при пациентите с ХОББ, но намира положителна зависимост между нивата на антиоксидантите и ИТМ. Резултатите от настоящото проучване подкрепят откритията на цитираните проучвания, като при разпределяне на участниците по групи според ИТМ, нивата на СОД и ГПх бяха значимо по-ниски при участниците със затлъстяване спрямо тези с наднормено тегло и нормален ИТМ. При изследваната от нас кохорта двата антиоксидантни ензима показаха обранопропорционална зависимост с ИТМ подобно на резултатите на Olusi. В резултат на персистиращото затлъстяване и комбинацията от други фактори повлияващи нивата на антиоксидантните ензими като тютюнопушене, хронично възпаление и бронхиална обструкция при пациенти с ХОББ

се установява значително намаляване на нивата на тези ензими при обездитетните пациенти спрямо такива без затлъстяване.

Проучванията на нивата на антиоксидантните ензими при пациенти със МС също започват неотдавна. През 2004 г. Furukawa и съавт. изследват нивата на оксидативен стрес при култивирани адипоцити и при мишки с индуциран адипозитет. Те откриват повишени нива на продуктите на липидна пероксидация, както и повишени нива на водороден пероксид при обездитетните мишки в сравнение с такива без акумулация на мастна тъкан, както и намалена експресия на мРНК необходима за синтеза на СОД-1, ГПх и каталаза. Тези автори правят заключение, че повишеният оксидативен стрес в акумулираната мастна тъкан е ранен предиктор за развитие на МС. Тези зависимости при хора започват да се изследват по-късно. През 2012 г. Chen и съавт. изследват нивата на инфламаторните маркери - CRP и IL-6, адипонектин, както и нивата на антиоксидантите СОД, ГПх и каталаза при 72 пациенти с МС и 105 контроли. Те намират значително повишени нива на възпалителните маркери и намалени нива на адипонектин при пациенти с МС, както и понижени нива на антиоксидантните ензими при тези пациенти спрямо контролната група. Също така те откриват корелация между нивата на CRP и IL-6 и антиоксидантните ензими. В настоящото проучване ние също намерихме понижени нива на СОД и ГПх при контролите с МС спрямо тези, които не презентираха синдрома, но без да се стига до сигнификантност. През 2013 беше публикувана серия от проучвания, които изследват нивата на оксидативен стрес при пациенти с МС. Li и съавт. изследват нивата на СОД, ГПх и някои витамини при 221 участници с МС и 329 контроли. Тези автори откриват понижени нива на антиоксидантните ензими и β -каротен при пациентите с МС спрямо контролите и допълнително понижение с увеличаване броя на компонентите на синдрома. Открива се също и негативна асоциация между мазнините от диетата и антиоксидантния статус при пациентите с МС. В проучването Lipgen проведено в Испания 91 пациенти с МС са разпределени в 4 групи в зависимост от броя на компонентите на синдрома, които експресират. Намерени са по-ниски нива на СОД и ГПх при участници изясняващи 2 или 3 компонента спрямо тези с разгърнат синдром. Chi-Hua и съавт. изследват нива на коензим Q₁₀, витамин Е и нива на СОД, ГПх и каталаза при 75 индивиди с МС и 103 контроли в Тайванска популация. Откриват се повишени нива на коензим Q₁₀ и витамин Е при пациентите с МС спрямо контролите, както и понижени нива на антиоксидантните ензими при тази група. Участниците с по-високи нива на антиоксидантни ензими показват намален риск от развитие на МС след отчитане на

други съпътстващи фактори. По различни резултати докладват Ziobro и съавт., които изследват нивата на глутатион, ГПх, СОД, каталаза и обща АТФ-аза в еритроцити на 85 пациенти с МС и 75 здрави доброволци. Те намират понижени нива на АТФ-аза и ГПх при пациенти с МС спрямо контроли и липса на промяна в нивата на СОД и каталаза. Тъй като според определението на МС абдоминалното затлъстяване е задължителен критерий за диагнозата на синдрома, а както бе показано по горе мастната тъкан е метаболитно активен орган, който продуцира не само инфламаторни протеини, но и в по-голямо количество продукти на липидната пероксидация и РВК, може да се предположи, че това са основните механизми за понижените нива на СОД и ГПх при пациентите с МС.

До момента в световната литература липсват проучвания, които да изследват нивата на СОД и ГПх при пациенти с ХОББ и МС, спрямо пациенти с ХОББ, но без синдрома и контроли с МС. В настоящото проучване ние намерихме, че пациентите с ХОББ, които изявяват МС имат по-ниски нива на СОД и ГПх спрямо пациентите с ХОББ без синдрома и спрямо контроли с МС, но без бронхиална обструкция. И в трите изследвани от нас групи пациенти – ХОББ в екзацербация, стабилна ХОББ и контроли тези пациенти, които изявяват МС имат по-ниски нива на антиоксидантните ензими спрямо тези без синдрома. Следователно при пациентите с ХОББ и МС висцералната мастна тъкан действа като един допълнителен източник на оксиданти и възпалителни протеини, което способства за още по-драстичното намаление на нивата на антиоксидантните ензими при пациентите с бронхиална обструкция. При изследваните от нас участници с МС се установи обратнопропорционална зависимост между антиоксидантните ензими и ОТ. От всички компоненти на МС чрез регресионен анализ се установи, че абдоминалното затлъстяване оказва най-силно влияние върху понижението на нивата на СОД и ГПх също така и върху покачване стойностите на CRP.

В светлината на новите тенденции за фенотипизиране на хетерогенната група на пациенти с ХОББ посредством кластерен анализ Clini и съавт. определят пет фенотипа при пациенти с ХОББ – кардиоваскуларен, метаболитен, психологичен, с ниска коморбидност и кахектичен фенотип. От тях кардиоваскуларния, метаболитния и психологичния е по-вероятно да са по-чувствителни към фармакологично лечение и промяна в начина на живот. Настоящото проучване показва, че пациентите с ХОББ, затлъстяване и метаболитни нарушения имат по-изразен възпалителен отговор и повишен оксидативен стрес спрямо тези без антропо-метаболически нарушения, което е в подкрепа на тезата за диференциране на тези пациенти в отделна група или фенотип.

ИЗВОДИ

1. Нивата на антиоксидантните ензими са значимо по-ниски при пациенти с ХОББ спрямо индивиди без бронхиална обструкция.
2. При пациенти с ХОББ в екзацербация се наблюдава значимо понижение на нивата на СОД и ГПх спрямо пациенти със стабилна ХОББ и контроли.
3. При пациенти с ХОББ в екзацербация нивата на изследваните антиоксидантните ензими показват значимо повишение спрямо изходните стойности след едноседмично лечение.
4. Налице е положителна зависимост между СОД и ГПх и тежестта на бронхиална обструкция при болни с ХОББ.
5. Нивата на CRP са значимо по-високи при пациенти с ХОББ в екзацербация, спрямо тези със стабилна ХОББ и здрави контроли, като показват положителна асоциация с пакетогодините и негативна корелация със спирометричните показатели и антиоксидантните ензими.
6. При участниците с по-голяма давност и тежест на тютюнопушенето се наблюдава значимо понижение на спирометричните показатели и по-ниски нива на СОД и ГПх.
7. При пациентите с ХОББ се наблюдава достоверно по-висока честота на МС спрямо контролите.
8. Антропометричните показатели (ИТМ и ОТ) се асоциират положително с тежестта и продължителността на тютюнопушене.
9. Нивата на антиоксидантните ензими са значимо по-ниски, а нивата на CRP по-високи при пациентите с ХОББ и МС, спрямо пациенти с ХОББ без синдрома и контроли с МС.
10. Увеличеното общо и абдоминално затлъстяване при пациенти с ХОББ се асоциира с повишен оксидативен стрес и възпаление както и с понижение на спирографските показатели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основната цел на настоящото проучване беше да се изследват нивата на антиоксидантните ензими и CRP при пациенти с ХОББ в период на екзацербация и стабилен стадий на заболяването и да се установят асоциациите на нивата им с бронхиалната обструкция, тютюнопушенето както и с метаболитните нарушения и антропометричните показатели. Ние намерихме, че продължителността и тежестта на тютюнопушене са рискови фактори, които водят до повишено хронично възпаление и повишен оксидативен стрес, като се асоциират с влошена белодробна функция. При пациенти с ХОББ е налице повишено хронично възпаление, измерено чрез нивата на CRP и повишен оксидативен стрес, измерен чрез понижаване нивата на антиоксидантните ензими, което се асоциира с влошена белодробна функция при тези пациенти. Това дава основание да се заключи, че тези процеси взимат съществено участие в патогенезата на болестта. Екзацербацията е критично събитие в хода на болестта, при което се наблюдава допълнително повишение на възпалителния отговор както и повишен оксидативен стрес, като антиоксидантният статус на пациентите се възстановява след лечение, но не достига този при пациенти със стабилно заболяване.

Друга основна задача беше да се определи честотата на метаболитен синдром и асоциацията на компонентите му с дихателната функция. Настоящото проучване показва, че ХОББ е заболяване, при което се наблюдава по-висока честота на метаболитни нарушения и по-изразено общо и абдоминално затлъстяване. Метаболитните нарушения и адипозитета се асоциират с продължителността и тежестта на тютюнопушене, повишени нива на възпаление и повишен оксидативен стрес, както и с влошена дихателна функция при пациенти с ХОББ. Коморбидността на ХОББ с метаболитен синдром води до допълнително влошаване на антиоксидантния статус на пациентите и по-изразен възпалителен отговор, поради което дефинирането на такава група пациенти с повишен риск заслужава повишено внимание и изисква по-активно фармакологично и нефармакологично лечение на метаболитните нарушения.

ПРИНОСИ

Приноси с научно-теоретичен и научно-приложен характер

1. Проучването е първото, което изследва нива на оксидативен стрес при пациенти с ХОББ в Българската популация и техните промени по време на екзацербация и стабилно състояние на болестта.
2. Разработката е една от малкото в световната литература, която доказва силната асоциация на нивата на антиоксидантните ензими с бронхиалната обструкция.
3. Настоящото проучване доказва съществената роля на антиоксидантните ензими и CRP в патогенезата на ХОББ.
4. Проучването е второто в България, което изследва честотата на МС при пациенти с ХОББ и първото такова, което изследва асоциацията на компонентите на синдрома с белодробната функция.
5. Настоящата разработка е първата в страната и една от първите в световната литература, която проучва нивата на антиоксидантни ензими при пациенти с ХОББ и МС.
6. Установеният повишен оксидативен стрес и възпаление при групата на пациенти с ХОББ и метаболитен синдром има практическо значение с оглед повишения риск и нуждата от по-активно лечение на метаболитните нарушения при тези пациенти.

ПУБЛИКАЦИИ В ПЕРИОДИЧНИ ИЗДАНИЯ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ КОНГРЕСИ, РЕЗУЛТАТ ОТ НАУЧНАТА РАБОТА

I. Публикации в национални периодични издания.

1. В. Стратев, Й. Петев, М. Йорданова, С. Галчева, М. Пенева. Оксидативен стрес, затлъстяване и намаление на белодробната функция при пушачи без респираторни заболявания. Торакална медицина 2011; брой 2:41-44.
2. В.Стратев, Й. Петев, С. Галчева, М. Пенева. Хронично възпаление и метаболитен синдром (МС) при пациенти с Хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ). Торакална медицина 2012 том IV бр. 3, стр. 50-57.
3. В. Стратев, Й. Петев, Я. Бочева, М. Пенева. Оксидативен стрес и белодробна функция при пациенти с ХОББ. Торакална медицина том V 2013 брой 3: стр.35-43.

II. Участия в чуждестранни научни конгреси и симпозиуми.

1. V. Stratev, J. Petev, S. Galcheva, M. Peneva. Increasing oxidative stress and inflammation in patients with exacerbated chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and their association with lung function. *Eur Respir J* 2012; vol. 40: Suppl. 56: P4595 839S.
2. V. Stratev. J. Petev, S. Galcheva, M. Peneva. Increased oxidative stress in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and metabolic syndrome. *Eur Respir J* 2013; vol. 42: Suppl. 57: P255 24S.

III. Участия в национални научни конгреси и симпозиуми.

1. В. Стратев, К. Янков, М. Йорданова, Й. Петев, Р. Спасова, Д. Митева. Изследване нивата на клетъчните глутатион-пероксидаза (ГПх) и супероксид-дисмутаза (СОД) при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ). Втори Конгрес на БДББ, 30 октомври – 2 ноември 2008 г Пловдив. Сборник резюмета стр. 49.

2. В. Стратев, Й. Петев, М. Пенева, М. Йорданова. Антропометрични и метаболитни промени при пушачи без белодробни заболявания. БДББ 3-ти конгрес 03-06 юни 2010 г. Пловдив. Сборник резюмета 37 PS 2, стр.71.
3. В. Стратев, Й. Петев, С. Галчева, М. Пенева . Промяна на антиоксидантните ензимни системи при пациенти с ХОББ в екзацербация. IV национален конгрес на БДББ, 14-17 Юни София 2012 г. Сборник с резюмета. Стр.74
4. В. Стратев, Й. Петев, Я. Бочева, М. Пенева. Повишен оксидативен стрес и възпаление при пациенти с ХОББ и асоциацията им с белодробната функция. . БДББ лятна среща 06 – 09 юни, 2013 курортен комплекс Албена. Програма резюмета стр. 34